

1/7/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

009847870 **Image available**

WPI Acc No: 1994-127726/ 199416

NMR spectrometer, esp. for biological for fluid samples - has sample fluid and calibration fluid respectively supplied to 2 coaxial capsules held between upper and lower holders

Patent Assignee: BRUKER ANALYTISCHE MESSTECHNIK GMBH (BRUK-N); BRUKER ANALYTIK GMBH (BRUK-N); BRUKER ANALYTISCHE MESSTECHNIK (BRUK-N)

Inventor: HOFMANN M; SPRAUL M

Number of Countries: 004 Number of Patents: 006

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
EP 592816	A1	19940420	EP 93114615	A	19930911	199416 B
DE 4234544	A1	19940421	DE 4234544	A	19921014	199417
US 5397989	A	19950314	US 93136445	A	19931014	199516
DE 4234544	C2	19960905	DE 4234544	A	19921014	199640
EP 592816	B1	19980513	EP 93114615	A	19930911	199823
DE 59308538	G	19980618	DE 508538	A	19930911	199830
			EP 93114615	A	19930911	

Priority Applications (No Type Date): DE 4234544 A 19921014

Cited Patents: 03Jnl.Ref; DE 2759457; DE 4101473

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

EP 592816 A1 G 16 G01R-033/30

Designated States (Regional): DE FR GB

DE 4234544 A1 14 G01R-033/30

US 5397989 A 13 G01V-003/00

DE 4234544 C2 14 G01R-033/30

EP 592816 B1 G 18 G01R-033/30

Designated States (Regional): DE FR GB

DE 59308538 G G01R-033/30 Based on patent EP 592816

Abstract (Basic): EP 592816 A

The spectrometer has a sample head with upper and lower holders (21,22), and a feed line (15) connection (5) via which a fluid sample is fed to the spectrometer. The sample is removed via a discharge line (16) connection (6). The sample is contained within a probe tube (3) between the 2 holders.

A second coaxial probe tube (4) receives a calibration fluid supplied (17) and discharged (18) via a further pair of connections (7,8) at the opposite ends of the tube. The second probe tube provides field stabilisation and quantitative evaluation of the line intensity.

USE/ADVANTAGE - For automatic analysis of biological fluids without mixing between latter and calibration fluid.

Dwg.4/4

Abstract (Equivalent): US 5397989 A

The nuclear magnetic resonance (NMR) spectrometer (10) has a probe head (20) exhibiting an upper and a lower support (21 or 22), a connector (5) for a feed conduit (15) for the introduction of a liquid sample (1) into the spectrometer (10) and a connector (6) for a drain conduit (16) for the drainage of the liquid sample (1) out of the

spectrometer (10). A sample tube (3) is arranged between the upper and the lower supports (21 or 22), for the acceptance of the fluid sample (1).

The one end of the sample tube (3) is connected to the connector (5) for the feed conduit (15) and the other end to the connector (6) for the drain conduit (16), exhibits, coaxially to the sample tube (3) a further tube (4). The tube (4) for the acceptance of a calibration fluid (2) is, on one end, connected to an additional connector (7) for a feed conduit (17) to introduce the calibration fluid (2) into the spectrometer (10) and, on its other end, to an additional connector (8) for a drain conduit (18) to drain the calibration fluid (2) out of the spectrometer (10).

ADVANTAGE - Is possible to measure sample fluid in a simple fashion, without previous mixing of additives and, subsequent to the measurement, to regain sample fluid in its original state, while allowing for introduction of a calibration fluid for field stabilization and for quantitative comparison of line intensities.

Dwg. 3/4

Derwent Class: S03; S05

International Patent Class (Main): G01R-033/30; G01V-003/00

International Patent Class (Additional): G01N-035/00; G01R-033/46

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 592 816 A1**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 93114615.3

(51) Int. Cl.⁵: **G01R 33/30**

(22) Anmeldetag: 11.09.93

(30) Priorität: 14.10.92 DE 4234544

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
20.04.94 Patentblatt 94/16

(84) Benannte Vertragsstaaten:
DE FR GB

(71) Anmelder: **Bruker Analytische Messtechnik GmbH**
Silberstreifen
D-76287 Rheinstetten(DE)

(72) Erfinder: **Spraul, Manfred Dr.**
Am Grabenacker 9
D 7505 Ettlingen 6(DE)
Erfinder: **Hofmann, Martin**
Margaritenstrasse 7
D 7512 Rheinstetten(DE)

(74) Vertreter: **KOHLER SCHMID + PARTNER**
Patentanwälte
Ruppmannstrasse 27
D-70565 Stuttgart (DE)

(54) **Direkt-gekoppeltes Probenwechselsystem für Flüssigkeits-NMR-Spektroskopie.**

(57) Ein NMR-Spektrometer (10) zur Messung flüssiger Proben mit einem Probenkopf (20), der eine obere und eine untere Halterung (21 bzw. 22), einen Anschluß (5) für eine Zulaufleitung (15) zum Zuführen einer flüssigen Probe (1) in das Spektrometer (10) und einen Anschluß (6) für eine Abfallleitung (16) zum Ablassen der flüssigen Probe (1) aus dem Spektrometer (10), ein zwischen der oberen und unteren Halterung (21 bzw. 22) angeordnetes Probenröhrchen (3) zur Aufnahme der flüssigen Probe (1) aufweist, wobei das eine Ende des Probenröhrchens (3) mit dem Anschluß (5) für die Zulaufleitung (15) und das andere Ende mit dem Anschluß (6) für die Abfallleitung (16) verbunden ist, weist coaxial zum Probenröhrchen (3) ein weiteres Röhrchen (4) zur Aufnahme einer Eichflüssigkeit (2) auf, das an seinem einen Ende mit einem weiteren Anschluß (7) für eine Zulaufleitung (17) zum Zuführen der Eichflüssigkeit (2) in das Spektrometer (10) und an seinem anderen Ende mit einem weiteren Anschluß (8) für eine Abfallleitung (18) zum Ablassen der Eichflüssigkeit (2) aus dem Spektrometer (10) verbunden ist. Dadurch kann auf einfache Weise die Probenflüssigkeit (1) ohne vorherige Beimischung von Zusätzen vermessen und nach der Messung in ihrem Ursprungszustand wiedergewonnen werden, ohne daß auf den Einsatz einer Eichflüssigkeit (2) zur Feldstabilisierung und zum quantitativen Vergleich der Linienintensitäten verzichtet werden muß.

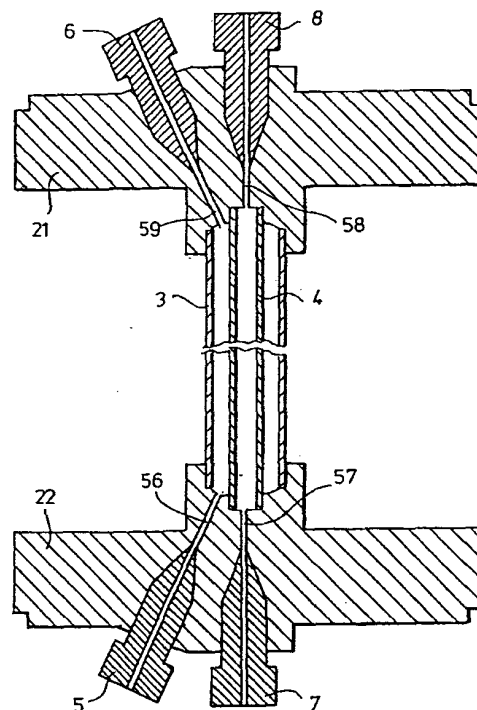


Fig. 3

EP 0 592 816 A1

Die Erfindung betrifft ein Kernspinresonanz (NMR)-Spektrometer zur Messung flüssiger, insbesondere biologischer, vor allem wässriger Proben mit einem Magnetsystem zur Erzeugung eines homogenen, statischen Magnetfeldes B_0 und mit einem Probenkopf, der eine obere und eine untere Halterung, einen Anschluß für eine Zulaufleitung zum Zuführen einer flüssigen Probe in das Spektrometer und einen Anschluß für eine Abableitung zum Ablassen der flüssigen Probe aus dem Spektrometer, ein zwischen der oberen und unteren Halterung angeordnetes, insbesondere zylindrisches Probenröhrchen zur Aufnahme der flüssigen Probe aufweist, wobei das eine Ende des Probenröhrchens mit dem Anschluß für die Zulaufleitung und das andere Ende mit dem Anschluß für die Abableitung verbunden ist, sowie eine das Probenröhrchen umgebende Hochfrequenz (HF)-Spule zum Erzeugen und/oder Detektieren eines senkrecht zur Richtung des statischen Magnetfeldes B_0 gerichteten HF-Magnetfeldes in einem Meßvolumen im Inneren des Probenröhrchens.

Ein solches NMR-Spektrometer ist beispielsweise aus der DE 41 01 473 A1 bekannt.

Bei NMR-spektroskopischen Messungen von Flüssigkeiten wird in der Regel zunächst das flüssige Untersuchungsmaterial, das meist in einem standardisierten Gefäß transportiert und aufbewahrt wird, in ein genormtes Glasröhrchen umgefüllt, welches in den Probenkopf eines NMR-Spektrometers eingebracht werden kann. Um einen quantitativen Vergleich der Linienintensitäten verschiedener chemischer Komponenten des Untersuchungsmaterials zu ermöglichen, wird oftmals eine Standardflüssigkeit dem Untersuchungsmaterial beigegeben. Außerdem wird zur Stabilisierung des homogenen statischen Magnetfeldes (bzw. der Meßfrequenz) eine deuterierte Flüssigkeit ("Locksubstanz") beigegeben, auf deren NMR-Signale das Magnetfeld bzw. die Meßfrequenz stabilisiert ("geloct") wird. Danach wird das genormte NMR-Glasröhrchen in einen automatischen Probenwechsler eingeführt, von wo es zu gegebener Zeit dem Probenkopf zugeführt wird, wo ein NMR-Spektrum, meist mit Unterdrückung der H_2O -Linie aufgenommen wird.

Diese beispielsweise aus dem Lehrbuch "Practical NMR Spectroscopy" von M. L. Martin et al., Heyden & Son Ltd., London 1980, speziell Seiten 365 ff bekannte Vorgehensweise hat den Nachteil, daß dem flüssigen Untersuchungsmaterial grundsätzlich eine Eichflüssigkeit bestehend aus einer Standardflüssigkeit und/oder einer deuterierten Locksubstanz beigegeben werden muß. Dies kann vor allem bei Proben aus dem medizinischen Bereich (beispielsweise Körperflüssigkeiten, Zellextrakte usw.) oder aus der Lebensmittelchemie (Weinextrakte, Milch, Honig usw.) hochgradig uner-

wünscht sein. Einerseits könnte die Eichflüssigkeit mit der Probenflüssigkeit chemische Reaktionen eingehen, andererseits kann beispielsweise ein Zusatz von Locksubstanz die pH-Werte des flüssigen Untersuchungsmaterials ändern und damit zu veränderten NMR-Spektren führen. Der Zusatz von D_2O zu H_2O führt weiterhin zu einer Linienverbreiterung aufgrund des Austausches zwischen Protonen und Deuteronen. Damit wird insbesondere das H_2O -Signal verbreitert, was eine Unterdrückung des in der Regel unerwünschten Wassersignals aus der Probenflüssigkeit erschwert, da eine Signalunterdrückung um so einfacher ist, je schärfer die entsprechende Linie gemessen werden kann.

Speziell bei medizinischen Proben ist der Zusatz einer Standardflüssigkeit zur Probenflüssigkeit ebenfalls kritisch, da die Inhaltsstoffe der Probenflüssigkeit den Standard komplexieren können. Dies führt wiederum zu einer Änderung der Linienbreite des Standards, was einen quantitativen Vergleich der Linienintensitäten erschwert.

Ein weiterer Nachteil der klassischen Vorgehensweise besteht darin, daß die Probenflüssigkeit nach Zugabe der Eichflüssigkeit in der Regel von der letzteren nicht mehr befreit werden kann, so daß die Probenflüssigkeit möglicherweise für weitere Untersuchungen und Tests nach der NMR-Messung nicht mehr verwendet werden kann.

Schließlich erweist es sich auch als nachteilig, daß vor jeder NMR-Messung die Flüssigkeitsprobe durch Zugabe von Locksubstanz und/oder Standardflüssigkeit erst vorbereitet werden muß, was in der Regel manuell geschieht und neben einem erheblichen Zeitverlust auch gewisse Risiken wie z.B. unsachgemäße Behandlung oder Verschütten der Probe birgt. Insbesondere bei Serienmessungen vieler gleichartiger oder ähnlicher Flüssigkeitsproben ist die oben beschriebene Vorgehensweise hinderlich und einer Automatisierung der Meßvorgänge abträglich.

Ähnliche Probleme wie bei den oben beschriebenen Batch-Verfahren zur NMR-Spektroskopischen Messung von Flüssigkeitsproben ergeben sich auch bei den bekannten Durchfluß-Verfahren. In der DE 41 04 075 C1 ist beispielsweise ein Verfahren und eine Vorrichtung zur gekoppelten Flüssigkeitschromatographie- und NMR-Messung offenbart, bei dem abschnittsweise gewisse Volumina von Probenflüssigkeit in der Stop-Flow-Technik dem NMR-Probenkopf zugeführt werden. Mit der dort beschriebenen Einrichtung ist jedoch keine Gemischmessung von Flüssigkeitsproben möglich, sondern die Komponenten der Probenflüssigkeit werden vor der NMR-Spektroskopischen Messung chromatographisch getrennt.

Eine kontinuierliche Durchflußzelle, mit der auch Flüssigkeitsgemische einer NMR-Messung unterzogen werden können, ist beispielsweise aus

der US-A 4,775,836 bekannt, wo eine kugelförmige Meßzelle im Homogenitätszentrum eines NMR-Spektrometers beschrieben ist, durch die kontinuierlich unter Hochdruck flüssige Probensubstanz durchgeleitet wird. Ein Vorteil dieser Anordnung soll darin bestehen, daß durch die sphärische Gestaltung des Meßvolumens Artefakte aufgrund von Inhomogenitäten der magnetischen Suszeptibilität im Meßvolumen ausgeschlossen werden. Nichtsdestoweniger muß jedoch auch in diesem Falle die Locksubstanz und/oder Standardflüssigkeit der Probenflüssigkeit beigemischt werden, wenn eine Frequenz- oder Feldstabilisierung bzw. ein quantitativer Vergleich der Linienintensitäten erfolgen soll.

Das gleiche gilt für das aus der DE 41 01 473 A1 bekannte Verfahren und das zugehörige, in der Druckschrift ebenfalls beschriebene NMR-Spektrometer, das alle eingangs erwähnten gattungsbildenden Merkmale aufweist.

Zwar sind für die Anwendung in der NMR-Spektroskopie schon seit längerem auch ineinander steckbare Glasröhrchen bekannt, wobei in das eine Röhrchen die Probenflüssigkeit und in das andere eine Eichflüssigkeit eingefüllt wird und die Röhrchen dann gemeinsam in den Probenkopf des NMR-Spektrometers zur Messung eingelegt werden (siehe zum Beispiel Katalog 5/92-7 der Firma Wilmad Glass Company in Buena, N.J. 08310 USA, Seiten 28 und 29). Damit wird zwar ein Vermischen des flüssigen Untersuchungsmaterials mit anderen Stoffen aus der Eichflüssigkeit vermieden, jedoch ist der notwendige manuelle Einfüllvorgang der beiden Flüssigkeiten, das Zusammenstecken der Röhrchen und das Einbringen in das Spektrometer nach wie vor zeitraubend und birgt immer noch die Risiken eines Verschüttens oder unbeabsichtigten Vermischens der beteiligten Flüssigkeiten. Die dadurch hervorgerufene Zeitverzögerung zwischen der Entnahme einer medizinischen Probenflüssigkeit und der NMR-Messung kann gerade für die Untersuchung von empfindlichen und leicht zersetzlichen Körperflüssigkeiten sehr nachteilig sein. Außerdem besteht während der Ein- und Ausfüllvorgänge eine erhöhte Gefahr einer Kontamination der Probenflüssigkeit mit Bakterien, Luft, Schmutz etc. Durch eine unterschiedliche individuelle Behandlung der manuell vorbereiteten Probenflüssigkeiten können auch Meßfehler bei Reihenmessungen nicht mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden. Im übrigen ist bei Anwendung der bekannten Doppelröhrchen die Verwendung eines Durchfluß-Probenkopfes ausgeschlossen, d.h., mit einer Apparatur, bei der solche Doppelröhrchen eingesetzt werden können, können ausschließlich abschnittsweise Flüssigkeitsmessungen vorgenommen werden.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es demgegenüber, ein NMR-Spektrometer zur Mes-

sung flüssiger Proben der eingangs beschriebenen Art vorzustellen, bei dem die Probenflüssigkeit ohne Zusätze vermessen und nach der Messung in ihrem Ursprungszustand wiedergewonnen werden kann, wobei eine spezielle Vorbehandlung der Probe entfällt. Danach soll das erfindungsgemäße Spektrometer sowohl für Messungen im Durchfluß als auch im Abschnittsbetrieb (stop-flow) ohne größere Umrüstarbeiten einsetzbar sein und sich insbesondere zur automatisierten Serienmessung vieler gleichartiger Flüssigkeitsproben eignen, wobei einerseits möglichst wenige oder keine manuellen Vorbereitungen der Probe erforderlich sein sollen, andererseits aber auf eine Feldstabilisierung und/oder einen quantitativen Vergleich der Linienintensitäten aufgrund einer Standardsubstanz nicht verzichtet werden soll.

Diese Aufgabe wird gemäß der vorliegenden Erfindung überraschend einfach und wirkungsvoll dadurch gelöst, daß koaxial zum Probenröhrchen ein weiteres, insbesondere ebenfalls zylindrisches Röhrchen zur Aufnahme einer Eichflüssigkeit vorgesehen ist, das an seinem einen Ende mit einem weiteren Anschluß für eine Zulaufleitung zum Zuführen der Eichflüssigkeit in das Spektrometer und an seinem anderen Ende mit einem weiteren Anschluß für eine Abfuhrleitung zum Ablassen der Eichflüssigkeit aus dem Spektrometer verbunden ist.

Aufgrund des fest eingebauten koaxialen weiteren Probenröhrchens für die Eichflüssigkeit können problemlos simultan NMR-Signale von der flüssigen Probensubstanz, von der Locksubstanz und/oder von einer Standardflüssigkeit aufgenommen werden, ohne daß die Komponenten der Eichflüssigkeit mit der Probenflüssigkeit körperlich in Berührung kommen. Damit sind insbesondere auch On-Line-Serienmessungen aus Labor-Standardbehältern möglich, die zu einem großen Grade automatisiert werden können, was bei Anwendung des klassischen Doppelröhrchens unmöglich ist. Nach Abschluß einer Messung entfällt der bei den bekannten Doppelröhrchen erforderliche große manuelle Reinigungsaufwand, und sowohl die in der Regel sehr teure Eichflüssigkeit als auch die möglicherweise mit einem hohen Aufwand gewonnenen Probenflüssigkeit (insbesondere bei medizinischen Anwendungen) können nahezu vollständig in ihrem Ursprungszustand wiedergewonnen werden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen NMR-Spektrometers sind das Probenröhrchen und das weitere Röhrchen nach Art eines Doppelröhrchens ineinander geschachtelt angeordnet. Prinzipiell wäre auch eine andere räumliche Anordnung der Röhrchen relativ zueinander denkbar, jedoch garantiert die verschachtelte Anordnung eine größtmögliche Symmetrie des Meßaufbaus und eine optimale Ausnutzung des

Bereiches der größten Magnetfeldhomogenität im Spektrometer.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform umgibt die HF-Spule das äußere der beiden Röhrchen unmittelbar, was zu einer erheblichen Verbesserung des Signal-Zu-Rausch-Verhältnisses bei der NMR-Messung beiträgt.

Besonders bevorzugt ist eine Ausführungsform, bei der das weitere Röhrchen innerhalb des Probenröhrchens angeordnet ist. Dadurch wird einerseits der Füllfaktor der Meßanordnung optimiert, andererseits wird die Shimbarkeit bei Shimmen auf eine Locksubstanz verbessert, weil das Shimvolumen kleiner, achsennäher und damit besser definiert ist. Über dies wird das Signal-zu-Rausch-Verhältnis für den Lockvorgang erhöht, da das Frequenzstandard im homogensten Bereich des statischen B_0 -Feldes angeordnet ist.

Vorteilhaft ist eine weitere Ausführungsform, bei der die Verbindung der Anschlüsse mit den Zulauf- bzw. Abableitung lösbar gestaltet ist. Dadurch kann der Probenkopf leichter gegen einen anderen Probenkopf ausgetauscht werden.

Normalerweise wird die HF-Spule zur Messung von Protonen oder Fluorkernen ausgebildet sein. Bei bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung sind weitere HF-Spulen vorgesehen. Dabei ist eine weitere HF-Spule für separate Messungen von NMR-Signalen aus der Eichflüssigkeit, insbesondere von darin enthaltenen Deuteriumkernen ausgebildet. Bei einer anderen Ausführungsform oder wahlweise zusätzlich kann eine weitere HF-Spule für die separate Anregung von Heterokernen ausgebildet sein. Unter Heterokernen werden in der Regel alle Kerne außer Protonen und Fluor verstanden, beispielsweise ^{13}C -Kerne. Im ersteren Falle wird mit der weiteren HF-Spule ein separater Frequenz- oder Feldlock auf Deuteriumsignale, im zweiten Falle eine indirekte Heterokernbeobachtung ermöglicht.

In einer Ausführungsform der Erfindung ist das Probenröhrchen mit seiner Achse parallel zur Richtung des homogenen statischen Magnetfeldes B_0 ausgerichtet und die HF-Spulen sind als Sattelspulen ausgebildet. Eine andere Möglichkeit besteht darin, das Probenröhrchen mit seiner Achse senkrecht zur Richtung des homogenen statischen Magnetfeldes auszurichten, wobei dann als HF-Spulen Solenoidspulen Anwendung finden.

Vorzugsweise sind bei dem erfindungsgemäßen NMR-Spektrometer mindestens zwei verschiedene, möglicherweise aber auch eine Vielzahl von Probenköpfen mit kompatiblen Anschlüssen vorgesehen, so daß die Probenköpfe ohne weiteres gegeneinander ausgetauscht und an die Zulauf- bzw. Abableitungen angeschlossen werden können.

Besonders vorteilhaft ist eine Weiterbildung dieser Ausführungsform, bei der die Durchmesser

der Probenröhrchen und auch die Durchmesser der weiteren Röhrchen bei verschiedenen Probenköpfen unterschiedlich sind. Die differenzierte Dimensionierung der Röhrchengeometrie und entsprechend der HF-Spulen ermöglicht die Bereitstellung von Probenköpfen für unterschiedliche Anwendungsbereiche. So können ausgehend von normalen Probengrößen bei medizinischen Anwendungen abgestufte Größenbereiche bis hin zu Probenköpfen für die Vermessung von Mikroproben mit minimalen Flüssigkeitsvolumina hergestellt werden.

Vor allem für die Serien- bzw. Routinemessungen einer großen Anzahl standardisierter Proben eignet sich eine Ausführungsform des erfindungsgemäßen NMR-Spektrometers, bei der eine Einrichtung zur automatischen Entnahme von Probenflüssigkeit aus einem Standardprobenfläschchen und Zuführung und Injektion der entnommenen Probenflüssigkeit in das Probenröhrchen vorgesehen ist.

Bei einer weiteren Ausführungsform ist am oder im Probenkopf eine beispielsweise optischer oder elektrischer Sensor zur Erkennung der Ankunft der Probenflüssigkeit im Probenkopf vorgesehen. Der Sensor, der beispielsweise die Fluoreszenz oder die Leitfähigkeit seiner Umgebung mißt, kann bei entsprechender Veränderung der Meßwerte die Ankunft der Probe mit Hilfe eines elektrischen Signals einem Detektor mit entsprechender Signalverarbeitungseinrichtung zuführen, der seinerseits die Information an eine größere Steuereinheit weitergeben kann, so daß eine weitgehende Automatisierung des Einfüll- und Meßvorgangs ermöglicht wird.

Um die Entsorgung der vermessenen Flüssigkeitsproben unterschiedlich behandeln zu können, sind bei einer weiteren Ausführungsform zumindest in den Abableitungen ein oder mehrere Mehrwegeventile vorgesehen.

Besonders vorteilhaft ist eine Weiterbildung dieser Ausführungsform, bei der ein Fraktions-sammler und mindestens ein Entsorgungsbehälter vorgesehen sind, in die alternativ aus einem Mehrwegeventil kommende Abableitungen münden. Während die möglicherweise wertvollen oder wichtigen Flüssigkeitsproben zum größten Teil in dem Fraktionssammler wiedergewonnen werden können, können weniger wichtige oder wertlose Bestandteile, z.B. die unten erwähnte Transportflüssigkeit zur Förderung der Probe, einem Abfallbehälter zur weiteren Entsorgung zugeführt werden.

Besonders bevorzugt ist eine Ausführungsform, bei der eine insbesondere an die Eigenschaften der Probenflüssigkeit angepaßte Transportflüssigkeit, beispielsweise Wasser, isotonische Lösung etc. zur Förderung der Probenflüssigkeit in die Zulauf- und Abableitungen vorgesehen ist.

Vorteilhaft ist auch eine Ausführungsform, bei der eine Einrichtung zum Zuführen von Inertgas in die Zulauf- und/oder Abflüsse vorgesehen ist. Das Inertgas kann beispielsweise zum Trocknen des Meßsystems nach einem Meßdurchlauf oder nach einer Spülung des Systems verwendet werden.

Besonders vorteilhaft ist eine Weiterbildung, bei der die Einrichtung zum Zuführen von Inertgas so gestaltet ist, daß eine Gasblase zwischen der Probenflüssigkeit und der Transportflüssigkeit erzeugt werden kann. Damit können die beiden Flüssigkeiten räumlich getrennt werden, so daß eine möglicherweise schädliche Vermischung ausgeschlossen ist.

Zur Reinigung des Leitungssystems und des Probenröhrchens kann bei einer Ausführungsform eine Einrichtung zum Zuführen von Waschflüssigkeit in die Zulauf- und Abflüsse vorgesehen sein.

Besonders wirkungsvoll entfalten sich die vorteilhaften Eigenschaften des erfindungsgemäßen NMR-Spektrometers, wenn ein Prozessor, vorzugsweise ein PC zur Steuerung der automatisch oder halbautomatisch ablaufenden Flüssigkeitstransportvorgänge vorgesehen ist. Selbstverständlich ist auch eine manuelle Zuführung der Flüssigkeiten möglich, jedoch werden die mit dem erfindungsgemäßen System ermöglichten Serienmessungen dadurch möglicherweise erschwert bzw. verlangsamt.

In den Rahmen der vorliegenden Erfindung fällt auch ein Verfahren zum Betrieb eines NMR-Spektrometers der oben näher beschriebenen Art, bei dem zunächst die Eichflüssigkeit in das weitere Röhrchen injiziert und anschließend, vorzugsweise automatisch rechnergesteuert, folgende Schritte ausgeführt werden:

- (a) Abzug einer Probenflüssigkeit aus einem Probengeber;
- (b) Transport der Probenflüssigkeit zum Probenkopf;
- (c) Injektion der Probenflüssigkeit in das Probenröhrchen;
- (d) Messung von NMR-Signalen der Probenflüssigkeit;
- (e) ggf. Spülen zumindest eines Teils der Zulauf- und Abflüsse mit einer Waschflüssigkeit gleichzeitig mit Schritt (d);
- (f) Ablassen der Probenflüssigkeit aus dem Probenkopf;
- (g) ggf. Spülen des in Schritt (e) nicht gespülten Teils der Zulauf- und Abflüsse sowie des Probenröhrchens mit der Waschflüssigkeit;
- (h) ggf. Trocknen der Leitungen mit Inertgas;
- (i) Wiederholung der Schritte (a) bis (h) mit einer anderen Probenflüssigkeit.

Die Erfindung wird im folgenden anhand der in der Zeichnung dargestellten Ausführungsbeispiele

näher beschrieben und erläutert. Die der Beschreibung und der Zeichnung zu entnehmenden Merkmale können bei anderen Ausführungsformen der Erfindung einzeln, für sich oder zu mehreren in beliebiger Kombination Anwendung finden. Es zeigen:

Fig. 1 eine schematische Darstellung des erfindungsgemäßen NMR-Spektrometers mit Rechnersteuerung zur automatisierten Serienuntersuchung von flüssigen Proben;

Fig. 2 a) bis h) schematische Darstellungen von verschiedenen Stufen eines möglichen Verfahrensablaufs am erfindungsgemäßen NMR-Spektrometer;

Fig. 3 einen Längsschnitt durch wesentliche Teile des erfindungsgemäßen Durchfluß-Probenkopfes mit separater Zuführung von Eichflüssigkeit und Probenflüssigkeit;

Fig. 4 eine schematische Seitenansicht des erfindungsgemäßen Durchfluß-Probenkopfes mit entsprechenden Zulauf- und Abflüssen und HF-Spulen.

Das in Fig. 1 schematisch dargestellte Kernspinresonanz (NMR)-Spektrometer 10 zur Messung flüssiger, insbesondere biologischer Proben weist ein Magnetsystem 33 auf, mit dem innerhalb eines Meßvolumens ein homogenes, statisches Magnetfeld B_0 erzeugt wird. Im Homogenitätsbereich des Magnetfeldes B_0 befindet sich ein NMR-Probenkopf 20, in den mit Hilfe einer Pumpe 13 und einer Transportflüssigkeit 43, eine Probenflüssigkeit 1 aus einem Vorratsbehälter 51 über eine Zulaufleitung 15 eingeführt und nach der NMR-Messung über eine Abflüsse 16 wieder entfernt wird. Bei Serienmessungen von mehreren gleichartigen Flüssigkeitsproben erfolgt die Entnahme der jeweiligen Meßprobe in den Vorratsbehältern 51 aus einer Einrichtung 11 (Autosampler) zur automatischen Entnahme von Probenflüssigkeit 1. Über ein Mehrwegeventil 12' (hier speziell ein Vierwegeventil) kann die Probenflüssigkeit 1 nach der NMR-Messung entweder in einen Fraktionssammler 45 oder in einen Entsorgungsbehälter 46 abgelassen werden.

Zum Zwecke der Magnetfeldstabilisierung ("Feldlock") bzw. Frequenzstabilisierung der NMR-Meßfrequenz ("Frequenzlock") wird gleichzeitig mit der Probenflüssigkeit 1 eine Eichflüssigkeit 2, die eine in der Regel deuterierte Locksubstanz enthält, dem Probenkopf 20 des Spektrometers 10 zugeführt. In der Eichflüssigkeit 2 kann sich außerdem eine Standardflüssigkeit für den quantitativen Vergleich der gemessenen NMR-Linienintensitäten befinden. Die Eichflüssigkeit 2 wird aus einem Vorratsbehälter 42 durch eine Pumpe 13'' über eine Zulaufleitung 17 in den Probenkopf 20 gefördert

und nach einer oder mehreren NMR-Messungen über eine Abableitung 18 in einen Sammelbehälter 47 abgelassen.

Die Eichflüssigkeit 2 kann selbstverständlich auch manuell dem Probenkopf 20 zugeführt werden, da sie in der Regel für eine größere Anzahl von Messungen verschiedener Flüssigkeitsproben im Meßsystem verbleibt. Um eine bessere Mittelung über inhomogenitäten der Eichflüssigkeit zu erreichen, ist es aber auch möglich, den Sammelbehälter 47 mit dem Vorratsbehälter 42 zu verbinden und die Eichflüssigkeit 2 mit Hilfe der Pumpe 13'' in einem geschlossenen Kreislauf umzupumpen.

Weiterhin ist in dem in Fig. 1 dargestellten System eine Waschflüssigkeit 9 in einem Vorratsbehälter 49 vorgesehen, die mit Hilfe einer Pumpe 13' über das Dreiwegeventil 12' in die Abableitung 16 durch den Probenpfad im Probenkopf 20 in die Zulaufleitung 15 gefördert werden kann, um das System nach Abschluß der Messung einer Flüssigkeitsprobe von deren Rückständen zu reinigen. Anschließend kann Inertgas von einer Inertgaszuführung 14 über das Mehrwegeventil 12 in das Leitungssystem eingeleitet werden um dieses zu trocknen und für die nächste Messung einer Flüssigkeitsprobe vorzubereiten.

Die Steuerung der oben beschriebenen Vorgänge erfolgt im gezeigten Beispiel rechnergesteuert über einen PC 37, der über Systemvernetzungskabel 39 einerseits mit einer NMR-Konsole 38 und andererseits mit dem Autosampler 11, den Pumpen 13, 13', 13'', den Mehrwegeventilen 12, 12' sowie einem Detektor 36 verbunden ist, der über eine Sensorleitung 34 von einem am oder im Probenkopf 20 angebrachten Sensor 35 ein Signal erhält, welches die Ankunft von Probenflüssigkeit 1 im Meßkopf 20 anzeigt. Mit Hilfe des Computers 37 können daher beispielsweise in der unten näher beschriebenen Weise ganze Meßserien von Flüssigkeitsproben mit zwischengeschalteten Reinigungsschritten vollautomatisch durchgeführt werden.

Die Figuren 2 a) bis h) zeigen eine mögliche Abfolge der Verfahrensschritte im einzelnen, wobei in Fig. 2 a) der Übersichtlichkeit halber alle an den verschiedenen Verfahrensschritten beteiligten Komponenten mit Bezugswerten dargestellt sind.

In einem ersten Schritt (Fig. 2 b)) wird über die Inertgaszuführung 14 und ein Ventil 24 trockenes Gas durch die Zulaufleitung 15, den Probenpfad im Probenkopf 20 und die Abableitung 16 in den Entsorgungsbehälter 46 geleitet. Damit wird das Leitungssystem für die Probenflüssigkeit 1 getrocknet und für die nächste Messung vorbereitet. Gleichzeitig wird in diesem ersten Schritt frische Eichflüssigkeit 2 aus dem Vorratsbehälter 42 mit Hilfe der Pumpe 13'' über ein Sperrventil 27 und

die Zulaufleitung 17 in den Probenkopf 20 gefördert, während über die Abableitung 18 und ein geöffnetes Ventil 28 im Probenkopf 20 befindliche alte Eichflüssigkeit 2 dem Sammelbehälter 47 zugeführt wird. Danach werden die Ventile 27 und 28 geschlossen und erst bei Bedarf, unter Umständen erst nach sehr vielen NMR-Messungen von Flüssigkeitsproben wieder geöffnet, um frische Eichflüssigkeit 2 in den Probenkopf 20 einzuführen.

Fig. 2 c) zeigt in einem zweiten Schritt das Laden von Probenflüssigkeit 1 aus einem standardisierten Probenbehälter 51 in einer kombinierten Einrichtung 50, die unter anderem einen Autosampler und einen Fraktionssammler enthält. Dabei wird durch die Pumpe 13''' über das Mehrwegeventil 12'' Probenflüssigkeit 1 aus dem Probenbehälter 51 in eine Probenschleife 55 gefördert, in welcher die Ankunft der Probenflüssigkeit 1 mit Hilfe eines nicht näher dargestellten Sensors und eines entsprechenden Detektors einer ebenfalls in Fig. 2 nicht dargestellten Steuereinheit gemeldet werden kann. Gleichzeitig sind die Ventile 24 und 25 geöffnet, so daß von der Pumpe 13''' Flüssigkeitsreste, die sich möglicherweise im Leitungstück 19 befinden, bis zur Ankunft der Probenflüssigkeit 1 in der Probenschleife 55 in den Entsorgungsbehälter 46 gedrückt werden können.

Sobald die Probenflüssigkeit 1 in der Probenschleife 55 angekommen ist, wird die Pumpe 13''' angehalten und die Verbindung des Leitungssystems mit dem Probenbehälter 51 unterbrochen (Fig. 2 b)).

Im nächsten Schritt (Fig. 2 e)) rotiert die Pumpe 13''' in entgegengesetzter Richtung, wodurch die in der Probenschleife 55 befindliche Probenflüssigkeit mit Hilfe einer aus dem Vorratsbehälter 43 entnommenen Transportflüssigkeit, die über die Ventile 26, 25 und 24 zur Probenschleife 55 gelangt, durch die Zulaufleitung 15 in den Probenkopf 20 transportiert wird. Durch Umschalten des Ventils 24 zwischen den in Fig. 2 d) und Fig. 2 e) dargestellten Schritten könnte auch eine Inertgasblase aus der Inertgaszuführung 14 als Puffer zwischen Probenflüssigkeit 1 und der Transportflüssigkeit 43 in das Leitungssystem eingebracht werden.

In dem in Fig. 2 f) dargestellten Verfahrensschritt sind die Zulaufleitung 15 und die Abableitung 16 für die Probenflüssigkeit 1, die sich nunmehr im Probenkopf 20 befindet, durch eine entsprechende Stellung des Mehrwegeventils 12'' kurzgeschlossen; in diesem Zustand wird die NMR-Messung der Flüssigkeitsprobe durchgeführt. Gleichzeitig wird durch das Ventil 26 aus dem Vorratsbehälter 49 Waschflüssigkeit über das Ventil 25 von der Pumpe 13''' angesaugt und durch das Ventil 24 und die Probenschleife 55 in den Entsorgungsbehälter 46 gedrückt, so daß der Bereich der Probenschleife 55 von Rückständen der

Probenflüssigkeit 1 und der Transportflüssigkeit gereinigt wird.

Bei dem in Fig. 2 g) dargestellten Schritt wird die Waschflüssigkeit aus dem Vorratsbehälter 49 durch eine entsprechende Stellung des Mehrwegeventils 12" in die Zulaufleitung 15 zum Probenkopf 20 umgeleitet, nachdem die NMR-Messung der Probe beendet ist. Gleichzeitig wird die Probenflüssigkeit 1 aus dem Probenkopf 20 durch die Abfließleitung 16 und das Mehrwegeventil 12" in einen Fraktionsbehälter 52 geleitet, der sich in der kombinierten Einrichtung 50 mit integriertem Autosampler und Fraktionssammler befindet. Um die verdünnte Phase, die an den Enden der vermessenen Probenflüssigkeit 1 in der Regel existiert, zu minimieren, können jeweils etwa 10 % vom Beginn und vom Ende der Probenfraktion dem Entsorgungsbehälter 46 zugeführt werden. Damit werden dann zwar nur etwa 80 % der Probenflüssigkeit 1 wiedergewonnen, jedoch dafür in der ursprünglichen konzentrierten Form. Dieser Zwischenschritt erübrigt sich, wenn mittels einer Gasblase aus der Inertgaszuführung 14 Probenflüssigkeit 1 von der Transportflüssigkeit räumlich abgetrennt ist. In diesem Falle kann die komplette Probenflüssigkeit 1 im Fraktionsbehälter 52 zurückgewonnen werden.

In dem in Fig. 2 h) dargestellten Reinigungsschritt schließlich wird nochmals Waschflüssigkeit aus dem Vorratsbehälter 49 über die Probenschleife 55 in den Entsorgungsbehälter 46 gepumpt, während die Zulaufleitung 15 und die Abfließleitung 16 über das Mehrwegeventil 12" kurzgeschlossen sind. Da sich aus dem vorherigen Schritt (Fig. 2 g)) noch Waschflüssigkeit in der Zulaufleitung 15 befindet, wird bei dem anschließenden Durchblasen des System mit Inertgas (siehe Fig. 2 b)) die Zulaufleitung 15, der Probenpfad im Meßkopf 20 und die Abfließleitung 16 mit Waschflüssigkeit gereinigt, bevor das Leitungssystem vom dem nachströmenden Inertgas getrocknet wird.

In Fig. 3 sind Details des erfindungswesentlichen Probenkopf-Aufbaus gezeigt. Die Meßzelle besteht aus zwei parallel verlaufenden, ineinander gesteckten, zentrierten Glasröhrchen, wobei das Probenröhrchen 3 das weitere Röhrchen 4 umgibt. Die Glasröhrchen werden von einer oberen Halterung 21 und einer unteren Halterung 22 mechanisch gehalten. In der unteren Halterung 22 ist ein Anschluß 5 für den Zulauf von Probenflüssigkeit 1 in das Probenröhrchen 3 vorgesehen (beispielsweise eingeschraubt oder eingesteckt), der an einem Ende in einen in der unteren Halterung 22 vorgesehenen Injektionskanal 56 mündet, über den Probenflüssigkeit 1 in das Probenröhrchen 3 injiziert werden kann. Über einen Ablaufkanal 59 in der oberen Halterung 21 sowie den Anschluß 6 kann die Probenflüssigkeit 1 das Probenröhrchen 3 wieder verlassen. In gleicher Weise ist für den Zulauf

und Ablauf von Eichflüssigkeit 2 zu und von dem weiteren Röhrchen 4 ein Anschluß 7 für den Zulauf, ein Injektionskanal 57 in der unteren Halterung 22, ein Ablaufkanal 58 in der oberen Halterung 21 sowie ein Anschluß 8 für den Abfluß vorgesehen. Die freien Enden der Anschlüsse 5 bis 8 können lösbar mit den entsprechenden Zulauf- und Abfließleitungen 15 bis 18 verbunden werden.

Während es sich in der Regel für die NMR-Messungen als günstig erweist, wenn das innere, weitere Röhrchen 4 für die Eichflüssigkeit verwendet wird, kann bei speziellen Anwendungsfällen aber auch das äußere Röhrchen 3 mit Eichflüssigkeit 2 befüllt werden, während das innere, weitere Röhrchen 4 mit Probenflüssigkeit 1 befüllt wird. Ein besserer Füllfaktor für die NMR-Messung der Probenflüssigkeit 1 wird jedoch in jedem Falle dann erreicht, wenn die Flüssigkeitsprobe im äußeren und die Eichflüssigkeit 2 mit einer Locksubstanz und/oder Standardflüssigkeit im inneren Röhrchen angeordnet ist.

Für normale Probenvolumina können die Dimensionen der Röhrchen so gewählt werden, daß das Probenröhrchen 3 einen Außendurchmesser von 8 mm und einen Innendurchmesser von 7 mm aufweist, während das weitere Röhrchen 4 einen Außendurchmesser von 1,7 mm und einen Innendurchmesser von 1,3 mm hat. Bei einigen Anwendungsfällen fallen jedoch Mikroproben mit äußerst geringen Volumina an, für die die Röhrchen kleiner dimensioniert werden müssen. In diesem Falle kann der Außendurchmesser des äußeren Röhrchens 3 mit 4 mm und sein Innendurchmesser mit 3,2 mm gewählt werden. Günstigerweise wird man aber die Dimensionierung des inneren Röhrchens 4 bei den Werten eines Innendurchmessers von 1,3 mm und eines Außendurchmessers von 1,7 mm belassen.

Um ein NMR-Spektrometer für unterschiedliche Anwendungsfälle einfach umzurüsten, können mehrere verschiedene Probenköpfe mit bezüglich der Leitungen 15 bis 18 kompatiblen Anschlüssen 5 bis 8, aber unterschiedlichen Durchmessern der Röhrchen 3 und 4 vorgesehen sein. In jedem Falle eignet sich der in Fig. 3 gezeigte Aufbau für die Anwendung von Serien-NMR-Messungen einer Vielzahl von flüssigen Proben.

Fig. 4 schließlich zeigt in einer schematischen Seitenansicht den oberen Teil des erfindungsgemäßen Probenkopfes 20 mit den Zulauf- und Abfließleitungen 15 bis 18 für die Probenflüssigkeit 1 bzw. die Eichflüssigkeit 2 sowie die in den Halterungen 21 und 22 angebrachten Anschlüsse 5 bis 8. Ein Sensor 35 ist in der Zulaufleitung 15 kurz vor deren Verbindung mit dem Anschluß 5 gezeigt. Über eine Sensorleitung 34 kann damit ein Signal bei Ankunft der Probenflüssigkeit 1 im Probenkopf 20 an den in Fig. 1 schematisch dargestellten

Rechner 37 weitergeleitet werden, um automatisch eine Spektrenaufnahme zu starten.

Weiterhin zeigt Fig. 4 eine mögliche Anordnung der für die NMR-Messung erforderlichen Hochfrequenz (HF)-Spule 30, die vorzugsweise unmittelbar um das äußere der beiden Röhrchen 3, 4 angeordnet ist, um ein optimales Signal-zu-Rausch-Verhältnis zu erhalten. Normalerweise wird die HF-Spule 30 zur Messung von Protonen oder von Fluorkernen ausgebildet sein.

Außerdem ist eine weitere HF-Spule 31 dargestellt, die beispielsweise für separate Messungen von NMR-Signalen aus der Eichflüssigkeit 2, insbesondere von darin enthaltenen Deuteriumkernen für eine Magnetfeld- oder Frequenzstabilisierung ausgebildet sein kann. Die weitere HF-Spule 31 kann aber auch für eine separate Messung von NMR-Signalen von Heterokernen (alle Kerne außer Protonen und Fluor; z.B. ^{13}C) vorgesehen sein.

Bei dem in Fig. 4 gezeigten Ausführungsbeispiel sind die HF-Spulen 30, 31 als Sattelspulen ausgebildet, und das Probenröhrchen 3 ist mit seiner Achse parallel zur Richtung des homogenen statischen Magnetfeldes B_0 ausgerichtet. Bei anderen Ausführungsformen kann das Probenröhrchen 3 aber auch senkrecht zur Richtung des Magnetfeldes ausgerichtet und die HF-Spulen 30, 31 als Solenoidspulen ausgebildet sein.

Besonders vorteilhaft läßt sich das oben beschriebene erfindungsgemäße NMR-Spektrometer für Serienuntersuchungen bei einer großen Anzahl gleichartiger flüssiger Proben, insbesondere für On-Line-Messungen aus Labor-Standardbehältern anwenden, wobei die Reinigung des Leitungssystems nach jedem Meßvorgang relativ einfach ist bzw. automatisiert werden kann. Anwendungsbereiche der erfindungsgemäßen Vorrichtung sind Qualitätskontrollen in der Industrie, schnelle Diagnosen von Krankheitsbildern aus Körperflüssigkeiten für klinische Zwecke und Routinemessungen bei großem Probenanfall in Industrie und Universitäten.

Patentansprüche

1. Kernspinresonanz (NMR)-Spektrometer zur Messung flüssiger, insbesondere biologischer, vor allem wässriger Proben mit einem Magnet-system zur Erzeugung eines homogenen, statischen Magnetfeldes B_0 und mit einem Probenkopf, der eine obere und eine untere Halterung, einen Anschluß für eine Zulaufleitung zum Zuführen einer flüssigen Probe in das Spektrometer und einen Anschluß für eine Ab-
 45
 50
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65
 66
 67
 68
 69
 70
 71
 72
 73
 74
 75
 76
 77
 78
 79
 80
 81
 82
 83
 84
 85
 86
 87
 88
 89
 90
 91
 92
 93
 94
 95
 96
 97
 98
 99
 100
 101
 102
 103
 104
 105
 106
 107
 108
 109
 110
 111
 112
 113
 114
 115
 116
 117
 118
 119
 120
 121
 122
 123
 124
 125
 126
 127
 128
 129
 130
 131
 132
 133
 134
 135
 136
 137
 138
 139
 140
 141
 142
 143
 144
 145
 146
 147
 148
 149
 150
 151
 152
 153
 154
 155
 156
 157
 158
 159
 160
 161
 162
 163
 164
 165
 166
 167
 168
 169
 170
 171
 172
 173
 174
 175
 176
 177
 178
 179
 180
 181
 182
 183
 184
 185
 186
 187
 188
 189
 190
 191
 192
 193
 194
 195
 196
 197
 198
 199
 200
 201
 202
 203
 204
 205
 206
 207
 208
 209
 210
 211
 212
 213
 214
 215
 216
 217
 218
 219
 220
 221
 222
 223
 224
 225
 226
 227
 228
 229
 230
 231
 232
 233
 234
 235
 236
 237
 238
 239
 240
 241
 242
 243
 244
 245
 246
 247
 248
 249
 250
 251
 252
 253
 254
 255
 256
 257
 258
 259
 260
 261
 262
 263
 264
 265
 266
 267
 268
 269
 270
 271
 272
 273
 274
 275
 276
 277
 278
 279
 280
 281
 282
 283
 284
 285
 286
 287
 288
 289
 290
 291
 292
 293
 294
 295
 296
 297
 298
 299
 300
 301
 302
 303
 304
 305
 306
 307
 308
 309
 310
 311
 312
 313
 314
 315
 316
 317
 318
 319
 320
 321
 322
 323
 324
 325
 326
 327
 328
 329
 330
 331
 332
 333
 334
 335
 336
 337
 338
 339
 340
 341
 342
 343
 344
 345
 346
 347
 348
 349
 350
 351
 352
 353
 354
 355
 356
 357
 358
 359
 360
 361
 362
 363
 364
 365
 366
 367
 368
 369
 370
 371
 372
 373
 374
 375
 376
 377
 378
 379
 380
 381
 382
 383
 384
 385
 386
 387
 388
 389
 390
 391
 392
 393
 394
 395
 396
 397
 398
 399
 400
 401
 402
 403
 404
 405
 406
 407
 408
 409
 410
 411
 412
 413
 414
 415
 416
 417
 418
 419
 420
 421
 422
 423
 424
 425
 426
 427
 428
 429
 430
 431
 432
 433
 434
 435
 436
 437
 438
 439
 440
 441
 442
 443
 444
 445
 446
 447
 448
 449
 450
 451
 452
 453
 454
 455
 456
 457
 458
 459
 460
 461
 462
 463
 464
 465
 466
 467
 468
 469
 470
 471
 472
 473
 474
 475
 476
 477
 478
 479
 480
 481
 482
 483
 484
 485
 486
 487
 488
 489
 490
 491
 492
 493
 494
 495
 496
 497
 498
 499
 500
 501
 502
 503
 504
 505
 506
 507
 508
 509
 510
 511
 512
 513
 514
 515
 516
 517
 518
 519
 520
 521
 522
 523
 524
 525
 526
 527
 528
 529
 530
 531
 532
 533
 534
 535
 536
 537
 538
 539
 540
 541
 542
 543
 544
 545
 546
 547
 548
 549
 550
 551
 552
 553
 554
 555
 556
 557
 558
 559
 560
 561
 562
 563
 564
 565
 566
 567
 568
 569
 570
 571
 572
 573
 574
 575
 576
 577
 578
 579
 580
 581
 582
 583
 584
 585
 586
 587
 588
 589
 590
 591
 592
 593
 594
 595
 596
 597
 598
 599
 600
 601
 602
 603
 604
 605
 606
 607
 608
 609
 610
 611
 612
 613
 614
 615
 616
 617
 618
 619
 620
 621
 622
 623
 624
 625
 626
 627
 628
 629
 630
 631
 632
 633
 634
 635
 636
 637
 638
 639
 640
 641
 642
 643
 644
 645
 646
 647
 648
 649
 650
 651
 652
 653
 654
 655
 656
 657
 658
 659
 660
 661
 662
 663
 664
 665
 666
 667
 668
 669
 670
 671
 672
 673
 674
 675
 676
 677
 678
 679
 680
 681
 682
 683
 684
 685
 686
 687
 688
 689
 690
 691
 692
 693
 694
 695
 696
 697
 698
 699
 700
 701
 702
 703
 704
 705
 706
 707
 708
 709
 710
 711
 712
 713
 714
 715
 716
 717
 718
 719
 720
 721
 722
 723
 724
 725
 726
 727
 728
 729
 730
 731
 732
 733
 734
 735
 736
 737
 738
 739
 740
 741
 742
 743
 744
 745
 746
 747
 748
 749
 750
 751
 752
 753
 754
 755
 756
 757
 758
 759
 760
 761
 762
 763
 764
 765
 766
 767
 768
 769
 770
 771
 772
 773
 774
 775
 776
 777
 778
 779
 780
 781
 782
 783
 784
 785
 786
 787
 788
 789
 790
 791
 792
 793
 794
 795
 796
 797
 798
 799
 800
 801
 802
 803
 804
 805
 806
 807
 808
 809
 810
 811
 812
 813
 814
 815
 816
 817
 818
 819
 820
 821
 822
 823
 824
 825
 826
 827
 828
 829
 830
 831
 832
 833
 834
 835
 836
 837
 838
 839
 840
 841
 842
 843
 844
 845
 846
 847
 848
 849
 850
 851
 852
 853
 854
 855
 856
 857
 858
 859
 860
 861
 862
 863
 864
 865
 866
 867
 868
 869
 870
 871
 872
 873
 874
 875
 876
 877
 878
 879
 880
 881
 882
 883
 884
 885
 886
 887
 888
 889
 890
 891
 892
 893
 894
 895
 896
 897
 898
 899
 900
 901
 902
 903
 904
 905
 906
 907
 908
 909
 910
 911
 912
 913
 914
 915
 916
 917
 918
 919
 920
 921
 922
 923
 924
 925
 926
 927
 928
 929
 930
 931
 932
 933
 934
 935
 936
 937
 938
 939
 940
 941
 942
 943
 944
 945
 946
 947
 948
 949
 950
 951
 952
 953
 954
 955
 956
 957
 958
 959
 960
 961
 962
 963
 964
 965
 966
 967
 968
 969
 970
 971
 972
 973
 974
 975
 976
 977
 978
 979
 980
 981
 982
 983
 984
 985
 986
 987
 988
 989
 990
 991
 992
 993
 994
 995
 996
 997
 998
 999
 1000
 1001
 1002
 1003
 1004
 1005
 1006
 1007
 1008
 1009
 1010
 1011
 1012
 1013
 1014
 1015
 1016
 1017
 1018
 1019
 1020
 1021
 1022
 1023
 1024
 1025
 1026
 1027
 1028
 1029
 1030
 1031
 1032
 1033
 1034
 1035
 1036
 1037
 1038
 1039
 1040
 1041
 1042
 1043
 1044
 1045
 1046
 1047
 1048
 1049
 1050
 1051
 1052
 1053
 1054
 1055
 1056
 1057
 1058
 1059
 1060
 1061
 1062
 1063
 1064
 1065
 1066
 1067
 1068
 1069
 1070
 1071
 1072
 1073
 1074
 1075
 1076
 1077
 1078
 1079
 1080
 1081
 1082
 1083
 1084
 1085
 1086
 1087
 1088
 1089
 1090
 1091
 1092
 1093
 1094
 1095
 1096
 1097
 1098
 1099
 1100
 1101
 1102
 1103
 1104
 1105
 1106
 1107
 1108
 1109
 1110
 1111
 1112
 1113
 1114
 1115
 1116
 1117
 1118
 1119
 1120
 1121
 1122
 1123
 1124
 1125
 1126
 1127
 1128
 1129
 1130
 1131
 1132
 1133
 1134
 1135
 1136
 1137
 1138
 1139
 1140
 1141
 1142
 1143
 1144
 1145
 1146
 1147
 1148
 1149
 1150
 1151
 1152
 1153
 1154
 1155
 1156
 1157
 1158
 1159
 1160
 1161
 1162
 1163
 1164
 1165
 1166
 1167
 1168
 1169
 1170
 1171
 1172
 1173
 1174
 1175
 1176
 1177
 1178
 1179
 1180
 1181
 1182
 1183
 1184
 1185
 1186
 1187
 1188
 1189
 1190
 1191
 1192
 1193
 1194
 1195
 1196
 1197
 1198
 1199
 1200
 1201
 1202
 1203
 1204
 1205
 1206
 1207
 1208
 1209
 1210
 1211
 1212
 1213
 1214
 1215
 1216
 1217
 1218
 1219
 1220
 1221
 1222
 1223
 1224
 1225
 1226
 1227
 1228
 1229
 1230
 1231
 1232
 1233
 1234
 1235
 1236
 1237
 1238
 1239
 1240
 1241
 1242
 1243
 1244
 1245
 1246
 1247
 1248
 1249
 1250
 1251
 1252
 1253
 1254
 1255
 1256
 1257
 1258
 1259
 1260
 1261
 1262
 1263
 1264
 1265
 1266
 1267
 1268
 1269
 1270
 1271
 1272
 1273
 1274
 1275
 1276
 1277
 1278
 1279
 1280
 1281
 1282
 1283
 1284
 1285
 1286
 1287
 1288
 1289
 1290
 1291
 1292
 1293
 1294
 1295
 1296
 1297
 1298
 1299
 1300
 1301
 1302
 1303
 1304
 1305
 1306
 1307
 1308
 1309
 1310
 1311
 1312
 1313
 1314
 1315
 1316
 1317
 1318
 1319
 1320
 1321
 1322
 1323
 1324
 1325
 1326
 1327
 1328
 1329
 1330
 1331
 1332
 1333
 1334
 1335
 1336
 1337
 1338
 1339
 1340
 1341
 1342
 1343
 1344
 1345
 1346
 1347
 1348
 1349
 1350
 1351
 1352
 1353
 1354
 1355
 1356
 1357
 1358
 1359
 1360
 1361
 1362
 1363
 1364
 1365
 1366
 1367
 1368
 1369
 1370
 1371
 1372
 1373
 1374
 1375
 1376
 1377
 1378
 1379
 1380
 1381
 1382
 1383
 1384
 1385
 1386
 1387
 1388
 1389
 1390
 1391
 1392
 1393
 1394
 1395
 1396
 1397
 1398
 1399
 1400
 1401
 1402
 1403
 1404
 1405
 1406
 1407
 1408
 1409
 1410
 1411
 1412
 1413
 1414
 1415
 1416
 1417
 1418
 1419
 1420
 1421
 1422
 1423
 1424
 1425
 1426
 1427
 1428

- ist.
9. NMR-Spektrometer nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die weitere HF-Spule (31) für die separate Anregung von Heterokernen ausgebildet ist. 5
 10. NMR-Spektrometer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Probenröhrchen (3) mit seiner Achse parallel zur Richtung des homogenen statischen Magnetfeldes B_0 ausgerichtet ist und daß die HF-Spule(n) (30, 31) als Sattelspule(n) ausgebildet ist bzw. sind. 10 15
 11. NMR-Spektrometer nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Probenröhrchen (3) mit seiner Achse senkrecht zur Richtung des homogenen statischen Magnetfeldes B_0 ausgerichtet ist und daß die HF-Spule(n) (30, 31) als Solenoidspule(n) ausgebildet ist bzw. sind. 20
 12. NMR-Spektrometer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens zwei verschiedene Probenköpfe (20) mit bezüglich der Leitungen (15-18) kompatiblen Anschlüssen (5-8) vorgesehen sind. 25
 13. NMR-Spektrometer nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Durchmesser der Probenröhrchen (3) und auch die Durchmesser der weiteren Röhrchen (4) bei verschiedenen Probenköpfen (20) unterschiedlich sind. 30 35
 14. NMR-Spektrometer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß eine Einrichtung (11) zur automatischen Entnahme von Probenflüssigkeit (1) aus einem Standardprobefläschchen (51) und Zuführung und Injektion der entnommenen Probenflüssigkeit (1) in das Probenröhrchen (3) vorgesehen ist. 40
 15. NMR-Spektrometer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß am oder im Probenkopf (20) ein beispielsweise optischer oder elektrischer Sensor (35) zur Erkennung der Ankunft der Probenflüssigkeit (1) im Probenkopf (20) vorgesehen ist. 45 50
 16. NMR-Spektrometer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest in den Abfläuleitungen (16, 18) ein oder mehrere Mehrwegeventile (12, 12', 12'') vorgesehen sind. 55
 17. NMR-Spektrometer nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß ein Fraktionssammler (45) und mindestens ein Entsorgungsbehälter (46) vorgesehen sind, in die alternativ aus einem Mehrwegeventil (12, 12', 12'') kommende Abfläuleitungen münden.
 18. NMR-Spektrometer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß eine, insbesondere an die Eigenschaften der Probenflüssigkeit (1) angepaßte, Transportflüssigkeit, beispielsweise Wasser, isotonische Lösung etc., zur Förderung der Probenflüssigkeit in den Zulauf- und Abfläuleitungen vorgesehen ist.
 19. NMR-Spektrometer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß eine Einrichtung (14) zum Zuführen von Inertgas in die Zulauf- und/oder Abfläuleitungen vorgesehen ist.
 20. NMR-Spektrometer nach den Ansprüchen 18 und 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Einrichtung (14) zum Zuführen von Inertgas so gestaltet ist, daß eine Gasblase zwischen der Probenflüssigkeit (1) und der Transportflüssigkeit erzeugt werden kann.
 21. NMR-Spektrometer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß eine Einrichtung zum Zuführen von Waschflüssigkeit in die Zulauf- und Abfläuleitungen vorgesehen ist.
 22. NMR-Spektrometer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß ein Prozessor, vorzugsweise ein PC (37), zur Steuerung der automatisch oder halbautomatisch ablaufenden Flüssigkeitstransportvorgänge vorgesehen ist.
 23. Verfahren zum Betrieb eines NMR-Spektrometers nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zunächst die Eichflüssigkeit (2) in das weitere Röhrchen (4) injiziert und anschließend, vorzugsweise automatisch rechnergesteuert, folgende Schritte ausgeführt werden:
 - (a) Abzug einer Probenflüssigkeit (1) aus einem Probengeber (11, 51);
 - (b) Transport der Probenflüssigkeit (1) zum Probenkopf (20);
 - (c) Injektion der Probenflüssigkeit (1) in das Probenröhrchen (3);
 - (d) Messung von NMR-Signalen der Probenflüssigkeit (1);

(e) ggf. Spülen zumindest eines Teils der Zulauf- und Abableitung (15, 16) mit einer Waschflüssigkeit gleichzeitig mit Schritt (d);

(f) Ablassen der Probenflüssigkeit (1) aus dem Probenkopf (20), vorzugsweise in einen Fraktionssammler (45); 5

(g) ggf. Spülen des in Schritt (e) nicht gespülten Teils der Zulauf- und Abableitungen sowie des Probenröhrchens (3) mit der Waschflüssigkeit; 10

(h) ggf. Trocknen der Leitungen mit Inertgas;

(i) Wiederholung der Schritte (a) bis (h) mit einer anderen Probenflüssigkeit (1). 15

20

25

30

35

40

45

50

55

10

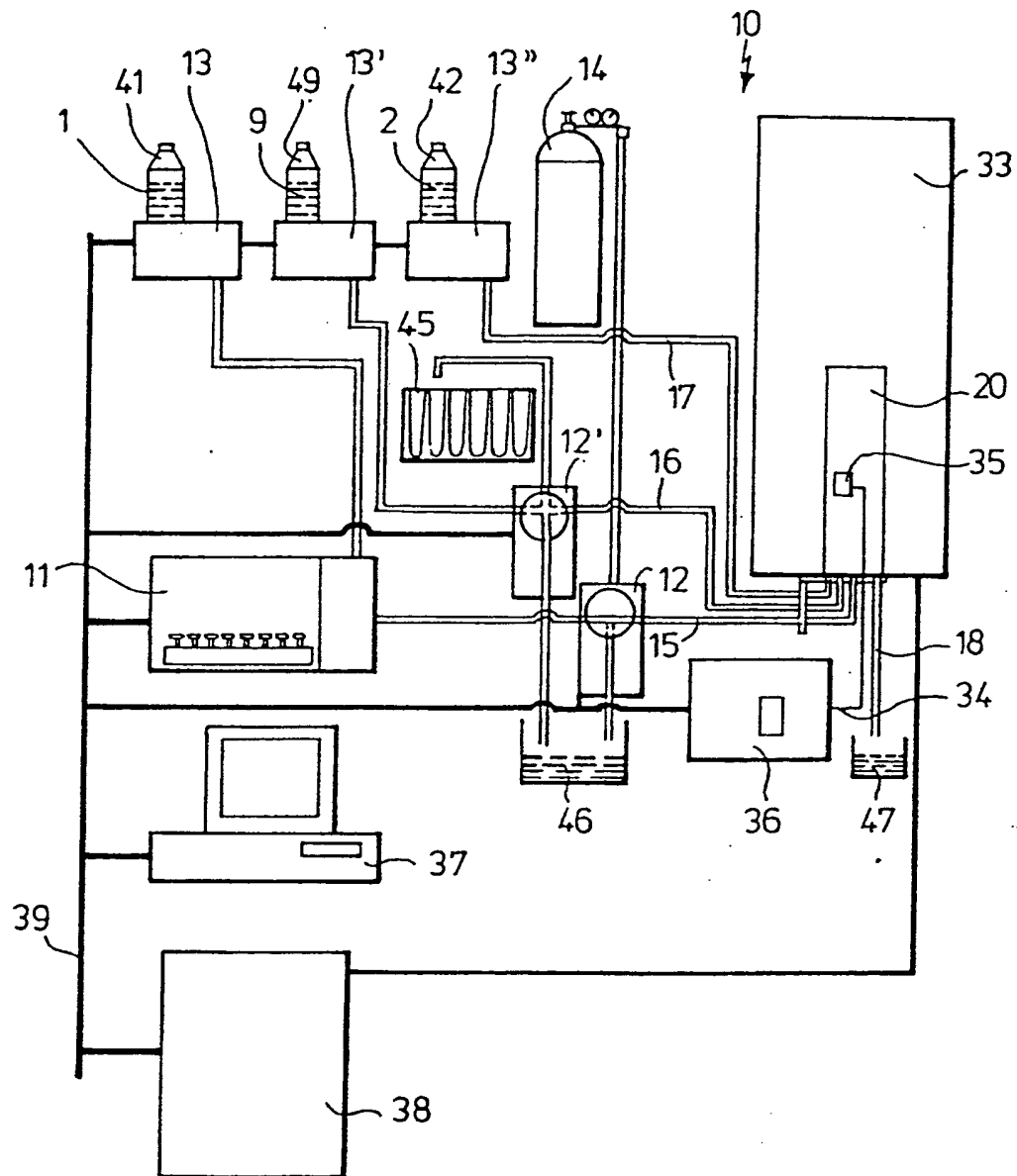


Fig. 1

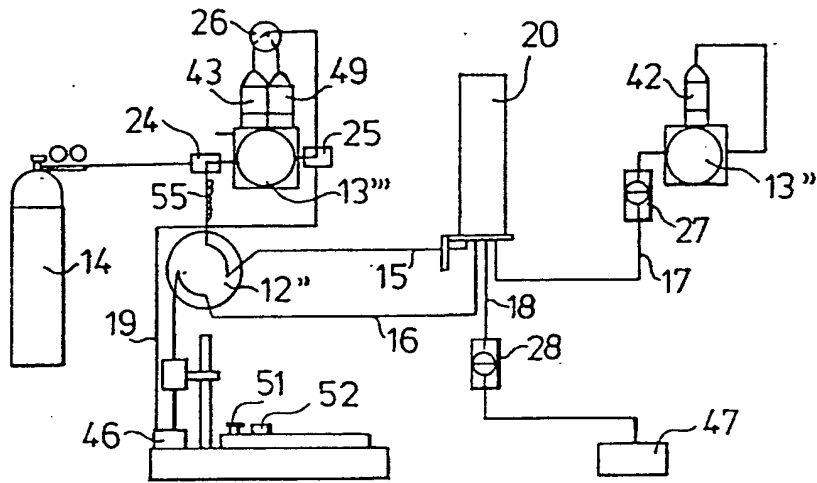


Fig. 2a

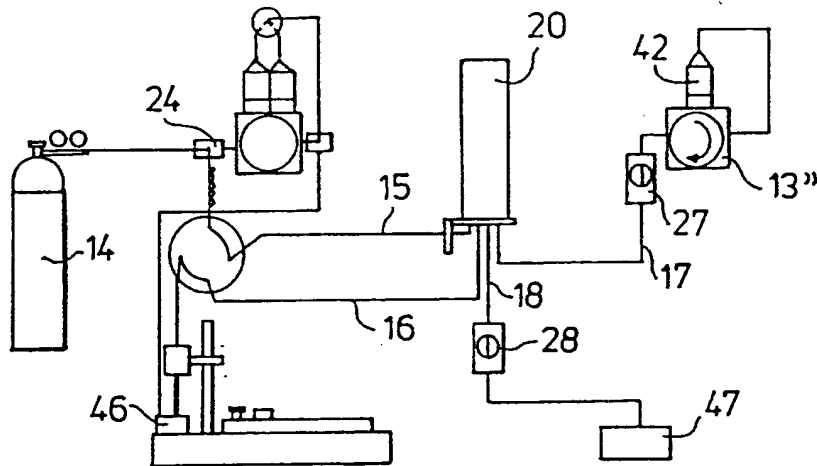


Fig. 2b

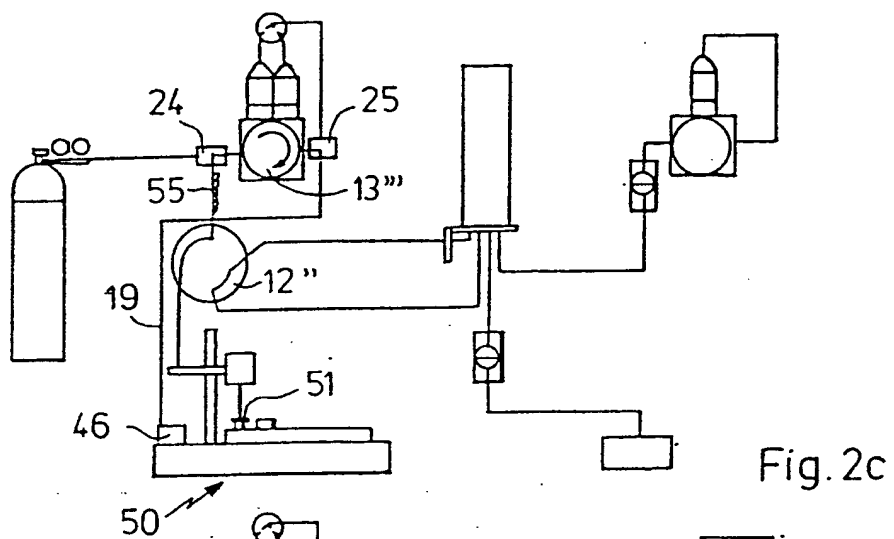


Fig. 2c

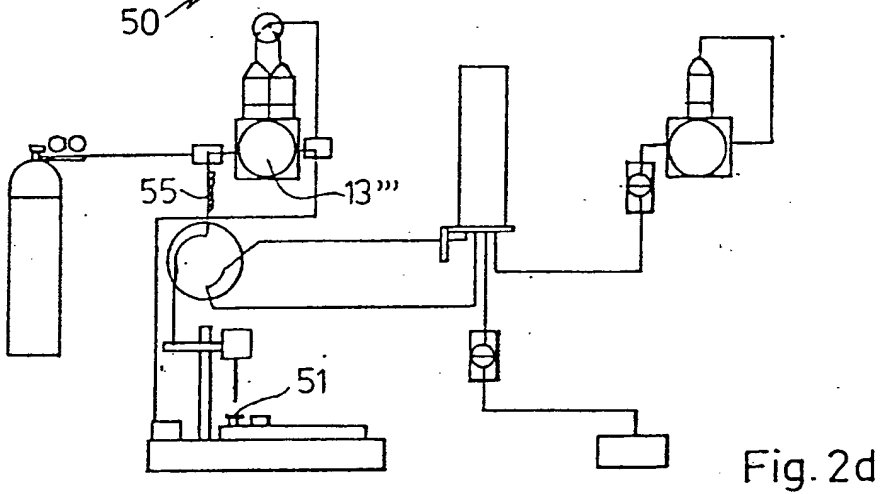


Fig. 2d

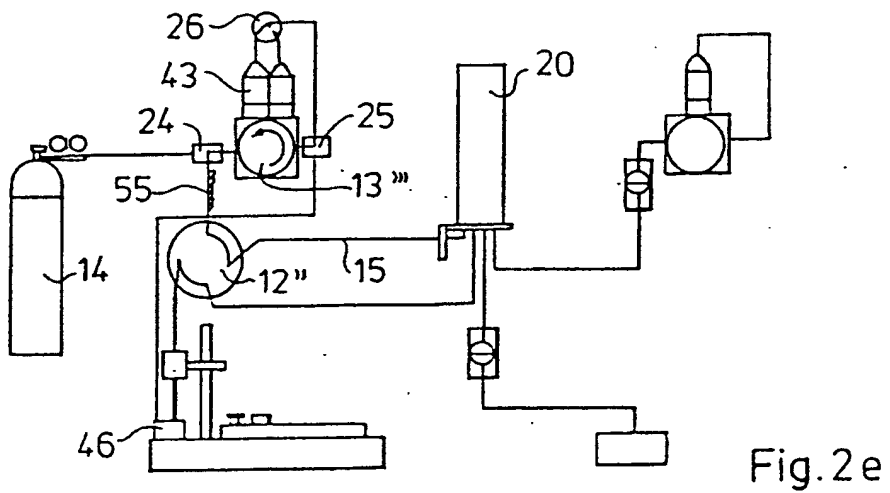


Fig. 2e

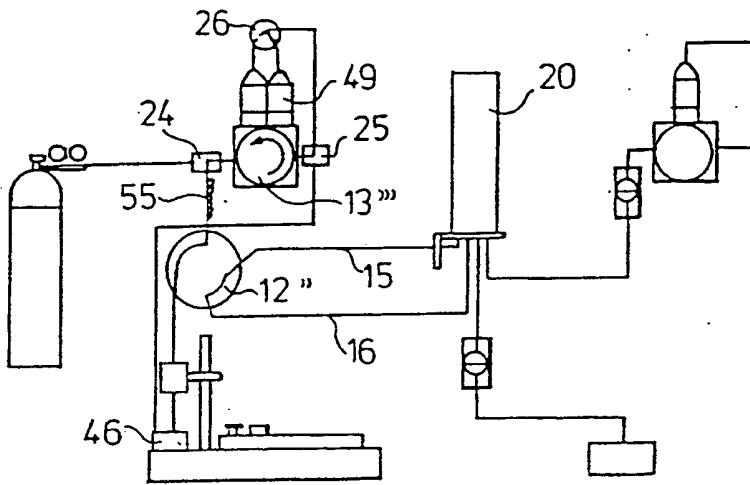


Fig. 2 f

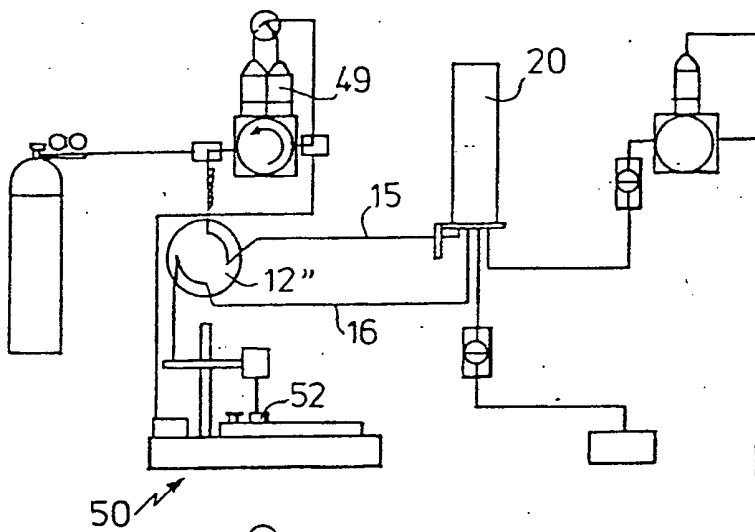


Fig. 2 g

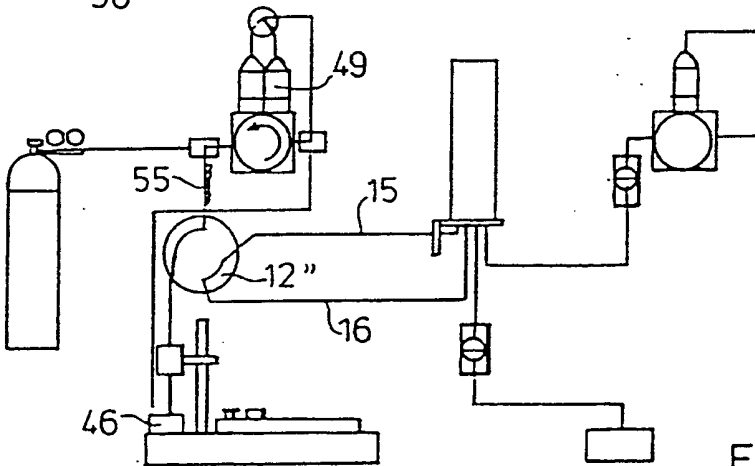


Fig. 2 h

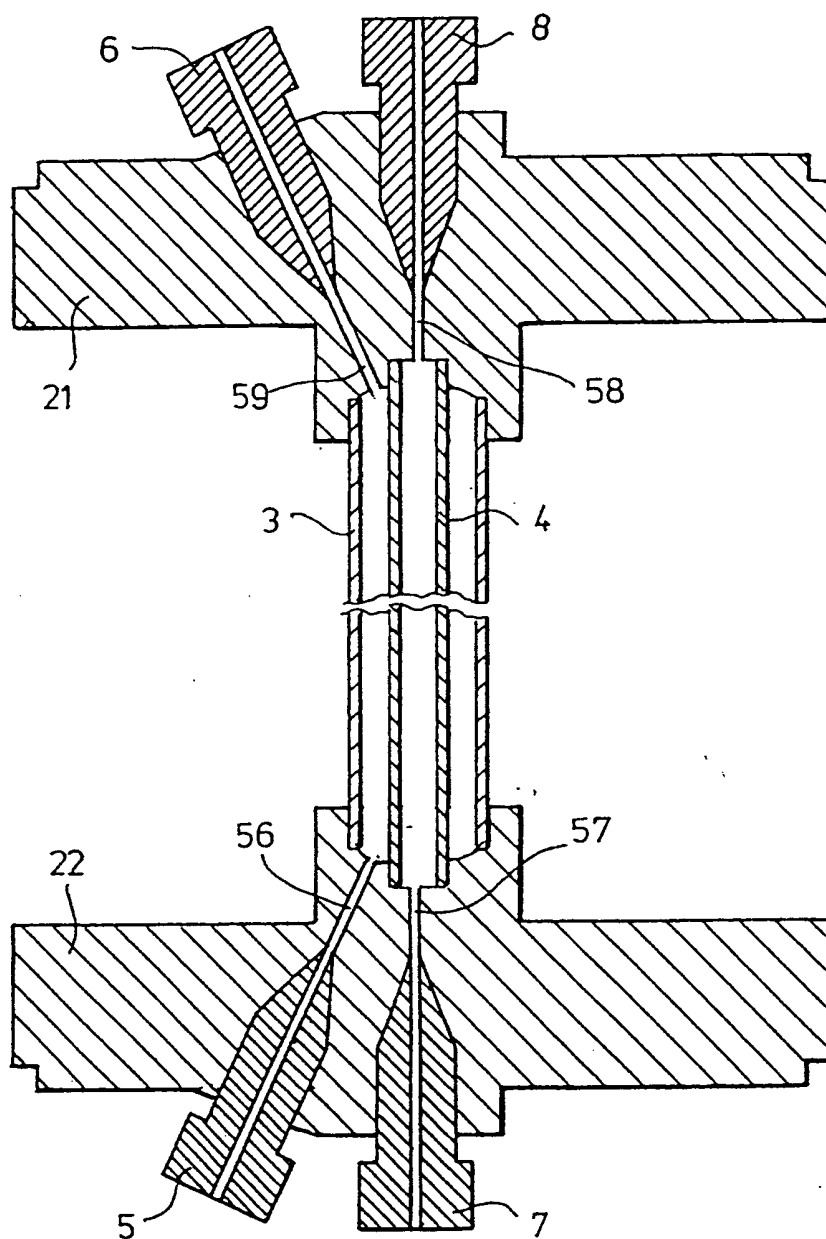


Fig. 3

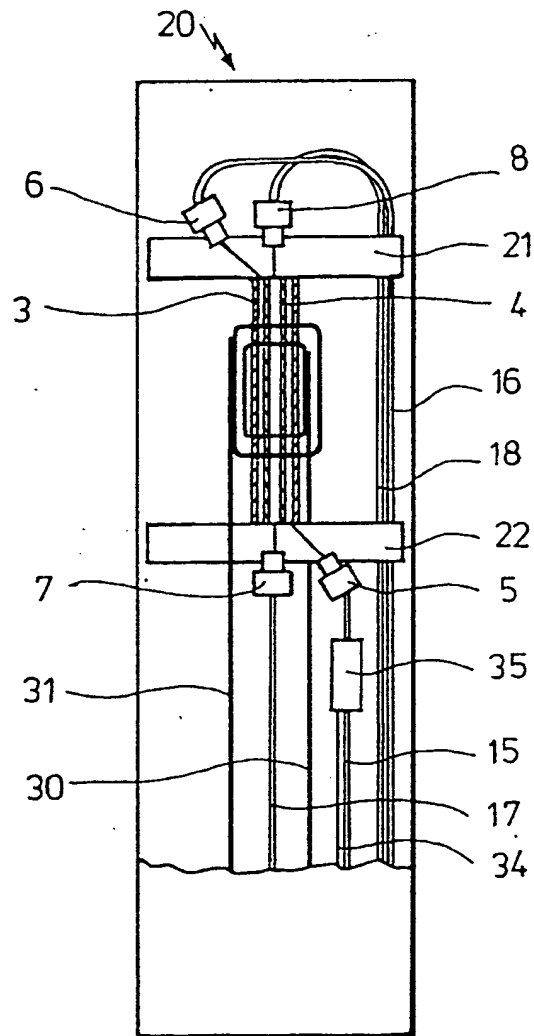


Fig. 4

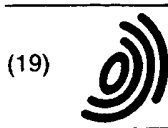


Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 93 11 4615

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.5)
A	DE-A-27 59 457 (SPECTROSPIN AG) * Spalte 1, Zeile 31 - Spalte 2, Zeile 17 * Spalte 2, Zeile 51 - Spalte 4, Zeile 12 * Anspruch 2; Abbildungen 1,2 *	1,5,14, 21,23	G01R33/30
A	H. GÜNTHER 'NMR-Spektroskopie' 1983, GEORG THIEME VERLAG, STUTTGART * Seiten 52 - 54, Kapitel 3.1 * * Abbildung 3.2 *	1,2,4	
D,A	DE-A-41 01 473 (BRUKER ANALYTISCHE ME TECHNIK GMBH) * Spalte 1, Zeile 31 - Spalte 2, Zeile 50 * Abbildung 2 *	1,5,14, 21,23	
A	ANALYTICAL CHEMISTRY Bd. 52, Nr. 7, 1980, COLUMBUS, USA Seiten 1135 - 1140 J.F. HAW ET AL. 'Direct Coupling of a Liquid Chromatograph to a Continuous Flow Hydrogen Nuclear Magnetic Resonance Detector for Analysis of Petroleum and Synthetic Fuels' * Seiten 1135 - 1137 bis zum Ende des Kapitels "Experimental" * * Abbildung 1 *	1-6,11, 14,16	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.5) G01R
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Rechenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 13. Januar 1994	Prüfer VOLMER, W
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 0 592 816 B1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des
Hinweises auf die Patenterteilung:
13.05.1998 Patentblatt 1998/20

(51) Int Cl.⁶: **G01R 33/30**

(21) Anmeldenummer: **93114615.3**

(22) Anmeldetag: **11.09.1993**

(54) **Direkt-gekoppeltes Probenwechselsystem für Flüssigkeits-NMR-Spektroskopie**

Directly coupled system for sample change for us in liquid NMR spectroscopy

Système d'échange d'échantillon pour spectroscopie RMN de liquides

(84) Benannte Vertragsstaaten:
DE FR GB

(30) Priorität: **14.10.1992 DE 4234544**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
20.04.1994 Patentblatt 1994/16

(73) Patentinhaber: **BRUKER ANALYTIK GMBH**
76287 Rheinstetten (DE)

(72) Erfinder:

- **Spraul, Manfred Dr.**
D 7505 Ettlingen 6 (DE)
- **Hofmann, Martin**
D 7512 Rheinstetten (DE)

(74) Vertreter: **KOHLER SCHMID + PARTNER**
Patentanwälte
Ruppmannstrasse 27
70565 Stuttgart (DE)

(56) Entgegenhaltungen:
DE-A- 2 759 457 **DE-A- 4 101 473**

- **H. GÜNTHER 'NMR-Spektroskopie' 1983 ,**
GEORG THIEME VERLAG , STUTTGART * Seiten
52 - 54, Kapitel 3.1 ** Abbildung 3.2 *
- **ANALYTICAL CHEMISTRY Bd. 52, Nr. 7 , 1980 ,**
COLUMBUS, USA Seiten 1135 - 1140 J.F. HAW
ET AL. 'Direct Coupling of a Liquid
Chromatograph to a Continuous Flow Hydrogen
Nuclear Magnetic Resonance Detector for
Analysis of Petroleum and Synthetic Fuels'

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

EP 0 592 816 B1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Kernspinresonanz (NMR)-Spektrometer zur Messung flüssiger, insbesondere biologischer, vor allem wässriger Proben mit einem Magnetsystem zur Erzeugung eines homogenen, statischen Magnetfeldes B_0 und mit einem Probenkopf, der eine obere und eine untere Halterung, einen Anschluß für eine Zulaufleitung zum Zuführen einer flüssigen Probe in das Spektrometer und einen Anschluß für eine Ab-
 5 laßleitung zum Ablassen der flüssigen Probe aus dem Spektrometer, ein zwischen der oberen und unteren Halterung angeordnetes, insbesondere zylindrisches Probenröhrchen zur Aufnahme der flüssigen Probe aufweist, wobei das eine Ende des Probenröhrchens mit dem Anschluß für die Zulaufleitung und das andere Ende mit dem Anschluß für die Ab-
 10 laßleitung verbunden ist, sowie eine das Probenröhrchen umgebende Hochfrequenz (HF)-Spule zum Erzeugen und/oder Detektieren eines senkrecht zur Richtung des statischen Magnetfeldes B_0 gerichteten HF-Magnetfeldes in einem Meßvolumen im Inneren des Probenröhrchens.

Ein solches NMR-Spektrometer ist beispielsweise aus der DE 41 01 473 A1 bekannt.

Bei NMR-spektroskopischen Messungen von Flüssigkeiten wird in der Regel zunächst das flüssige Untersuchungsmaterial, das meist in einem standardisierten Gefäß transportiert und aufbewahrt wird, in ein genormtes Glasröhrchen umgefüllt, welches in den Probenkopf eines NMR-Spektrometers eingebracht werden kann. Um einen quantitativen Vergleich der Linienintensitäten verschiedener chemischer Komponenten des Untersuchungsmaterials zu ermöglichen, wird oftmals eine Standardflüssigkeit dem Untersuchungsmaterial beige-
 25 mengt. Außerdem wird zur Stabilisierung des homogenen statischen Magnetfeldes (bzw. der Meßfrequenz) eine deuterierte Flüssigkeit ("Locksubstanz") beigegeben, auf deren NMR-Signale das Magnetfeld bzw. die Meßfrequenz stabilisiert ("gelockt") wird. Danach wird das genormte NMR-Glasröhrchen in einen automatischen Probenwechsler eingeführt, von wo es zu gegebener Zeit dem Probenkopf zugeführt wird, wo ein NMR-Spektrum, meist mit Unterdrückung der H_2O -Linie aufgenommen wird.

Diese beispielsweise aus dem Lehrbuch "Practical NMR Spectroscopy" von M. L. Martin et al., Heyden & Son Ltd., London 1980, speziell Seiten 365 ff bekannte Vorgehensweise hat den Nachteil, daß dem flüssigen Untersuchungsmaterial grundsätzlich eine Eichflüssigkeit bestehend aus einer Standardflüssigkeit und/oder einer deuterierten Locksubstanz beigemischt werden muß. Dies kann vor allem bei Proben aus dem medizinischen Bereich (beispielsweise Körperflüssigkeiten, Zellextrakte usw.) oder aus der Lebensmittelchemie (Weinextrakte, Milch, Honig usw.) hochgradig unerwünscht sein. Einerseits könnte die Eichflüssigkeit mit der Probenflüssigkeit chemische Reaktionen eingehen, andererseits kann beispielsweise ein Zusatz von Lock-

substanz die pH-Werte des flüssigen Untersuchungsmaterials ändern und damit zu veränderten NMR-Spektren führen. Der Zusatz von D_2O zu H_2O führt weiterhin zu einer Linienverbreiterung aufgrund des Austausches zwischen Protonen und Deuteronen. Damit wird insbesondere das H_2O -Signal verbreitert, was eine Unterdrückung des in der Regel unerwünschten Wassersignals aus der Probenflüssigkeit erschwert, da eine Signalunterdrückung um so einfacher ist, je schärfer die
 5 entsprechende Linie gemessen werden kann.

Speziell bei medizinischen Proben ist der Zusatz einer Standardflüssigkeit zur Probenflüssigkeit ebenfalls kritisch, da die Inhaltsstoffe der Probenflüssigkeit den Standard komplexieren können. Dies führt wiederum zu einer Änderung der Linienbreite des Standards, was einen quantitativen Vergleich der Linienintensitäten erschwert.

Ein weiterer Nachteil der klassischen Vorgehensweise besteht darin, daß die Probenflüssigkeit nach Zugabe der Eichflüssigkeit in der Regel von der letzteren nicht mehr befreit werden kann, so daß die Probenflüssigkeit möglicherweise für weitere Untersuchungen und Tests nach der NMR-Messung nicht mehr verwendet werden kann.

Schließlich erweist es sich auch als nachteilig, daß vor jeder NMR-Messung die Flüssigkeitsprobe durch Zugabe von Locksubstanz und/oder Standardflüssigkeit erst vorbereitet werden muß, was in der Regel manuell geschieht und neben einem erheblichen Zeitverlust auch gewisse Risiken wie z.B. unsachgemäße Behandlung oder Verschütten der Probe birgt. Insbesondere bei Serienmessungen vieler gleichartiger oder ähnlicher Flüssigkeitsproben ist die oben beschriebene Vorgehensweise hinderlich und einer Automatisierung der Meßvorgänge abträglich.

Aus der DE-A 27 59 457 ist ein Probengefäß in einem Spinresonanz-Spektrometer bekannt, das rohrförmig ist, an einem Ende eine Zuleitung von Probensubstanzen oder Spülmedien und am anderen Ende eine Leitung zum Ableiten dieser Probensubstanzen oder Spülmedien aufweist. Die Leitungen zum Zuführen und Ableiten der Substanzen sind mit dem Probengefäß in der Weise verbunden, daß die Bewegungsrichtung der zugeführten Substanzen tangential zum Probengefäß verläuft, so daß die Substanzen eine Rotationsbewegung im Probengefäß ausführen.

Ähnliche Probleme wie bei den oben beschriebenen Batch-Verfahren zur NMR-Spektroskopischen Messung von Flüssigkeitsproben ergeben sich auch bei den bekannten Durchfluß-Verfahren. In der DE 41 04 075 C1 ist beispielsweise ein Verfahren und eine Vorrichtung zur gekoppelten Flüssigkeitschromatographie- und NMR-Messung offenbart, bei dem abschnittsweise gewisse Volumina von Probenflüssigkeit in der Stop-Flow-Technik dem NMR-Probenkopf zugeführt werden. Mit der dort beschriebenen Einrichtung ist jedoch keine Gemischmessung von Flüssigkeitsproben möglich, sondern die Komponenten der Probenflüssigkeit wer-

den vor der NMR-Spektroskopischen Messung chromatographisch getrennt.

Eine kontinuierliche Durchflußzelle, mit der auch Flüssigkeitsgemische einer NMR-Messung unterzogen werden können, ist beispielsweise aus der US-A 4,775,836 bekannt, wo eine kugelförmige Meßzelle im Homogenitätszentrum eines NMR-Spektrometers beschrieben ist, durch die kontinuierlich unter Hochdruck flüssige Probensubstanz durchgeleitet wird. Ein Vorteil dieser Anordnung soll darin bestehen, daß durch die sphärische Gestalt des Meßvolumens Artefakte aufgrund von Inhomogenitäten der magnetischen Suszeptibilität im Meßvolumen ausgeschlossen werden. Nichtsdestoweniger muß jedoch auch in diesem Falle die Locksubstanz und/oder Standardflüssigkeit der Probenflüssigkeit beigemischt werden, wenn eine Frequenz- oder Feldstabilisierung bzw. ein quantitativer Vergleich der Linienintensitäten erfolgen soll.

Das gleiche gilt für das aus der DE 41 01 473 A1 bekannte Verfahren und das zugehörige, in der Druckschrift ebenfalls beschriebene NMR-Spektrometer, das alle eingangs erwähnten gattungsbildenden Merkmale aufweist.

Zwar sind für die Anwendung in der NMR-Spektroskopie schon seit längerem auch ineinander steckbare Glasröhrchen bekannt, wobei in das eine Röhrchen die Probenflüssigkeit und in das andere eine Eichflüssigkeit eingefüllt wird und die Röhrchen dann gemeinsam in den Probenkopf des NMR-Spektrometers zur Messung eingelegt werden (siehe zum Beispiel Katalog 5/92-7 der Firma Wilmad Glass Company in Buena, N.J. 08310 USA, Seiten 28 und 29). Damit wird zwar ein Vermischen des flüssigen Untersuchungsmaterials mit anderen Stoffen aus der Eichflüssigkeit vermieden, jedoch ist der notwendige manuelle Einfüllvorgang der beiden Flüssigkeiten, das Zusammenstecken der Röhrchen und das Einbringen in das Spektrometer nach wie vor zeitraubend und birgt immer noch die Risiken eines Verschüttens oder unbeabsichtigten Vermengens der beteiligten Flüssigkeiten. Die dadurch hervorgerufene Zeitverzögerung zwischen der Entnahme einer medizinischen Probenflüssigkeit und der NMR-Messung kann gerade für die Untersuchung von empfindlichen und leicht zersetzlichen Körperflüssigkeiten sehr nachteilig sein. Außerdem besteht während der Ein- und Ausfüllvorgänge eine erhöhte Gefahr einer Kontamination der Probenflüssigkeit mit Bakterien, Luft, Schmutz etc. Durch eine unterschiedliche individuelle Behandlung der manuell vorbereiteten Probenflüssigkeiten können auch Meßfehler bei Reihenmessungen nicht mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden. Im übrigen ist bei Anwendung der bekannten Doppelröhrchen die Verwendung eines Durchfluß-Probenkopfes ausgeschlossen, d.h., mit einer Apparatur, bei der solche Doppelröhrchen eingesetzt werden können, können ausschließlich abschnittsweise Flüssigkeitsmessungen vorgenommen werden.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es demge-

genüber, ein NMR-Spektrometer zur Messung flüssiger Proben der eingangs beschriebenen Art vorzustellen, bei dem die Probenflüssigkeit ohne Zusätze vermessen und nach der Messung in ihrem Ursprungszustand wiedergewonnen werden kann, wobei eine spezielle Vorbehandlung der Probe entfällt. Danach soll das erfindungsgemäße Spektrometer sowohl für Messungen im Durchfluß- als auch im Abschnittsbetrieb (stop-flow) ohne größere Umrüstarbeiten einsetzbar sein und sich insbesondere zur automatisierten Serienmessung vieler gleichartiger Flüssigkeitsproben eignen, wobei einerseits möglichst wenige oder keine manuellen Vorbereitungen der Probe erforderlich sein sollen, andererseits aber auf eine Feldstabilisierung und/oder einen quantitativen Vergleich der Linienintensitäten aufgrund einer Standardsubstanz nicht verzichtet werden soll.

Diese Aufgabe wird gemäß der vorliegenden Erfindung überraschend einfach und wirkungsvoll dadurch gelöst, daß koaxial zum Probenröhrchen ein weiteres, insbesondere ebenfalls zylindrisches Röhrchen zur Aufnahme einer Eichflüssigkeit vorgesehen ist, das an seinem einen Ende mit einem weiteren Anschluß für eine Zulaufleitung zum Zuführen der Eichflüssigkeit in das Spektrometer und an seinem anderen Ende mit einem weiteren Anschluß für eine Abflußleitung zum Ablassen der Eichflüssigkeit aus dem Spektrometer verbunden ist.

Aufgrund des fest eingebauten koaxialen weiteren Probenröhrchens für die Eichflüssigkeit können problemlos simultan NMR-Signale von der flüssigen Probensubstanz, von der Locksubstanz und/oder von einer Standardflüssigkeit aufgenommen werden, ohne daß die Komponenten der Eichflüssigkeit mit der Probenflüssigkeit körperlich in Berührung kommen. Damit sind insbesondere auch On-Line-Serienmessungen aus Labor-Standardbehältern möglich, die zu einem großen Grade automatisiert werden können, was bei Anwendung des klassischen Doppelröhrchens unmöglich ist. Nach Abschluß einer Messung entfällt der bei den bekannten Doppelröhrchen erforderlich große manuelle Reinigungsaufwand, und sowohl die in der Regel sehr teure Eichflüssigkeit als auch die möglicherweise mit einem hohen Aufwand gewonnen Probenflüssigkeit (insbesondere bei medizinischen Anwendungen) können nahezu vollständig in ihrem Ursprungszustand wiedergewonnen werden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen NMR-Spektrometers sind das Probenröhrchen und das weitere Röhrchen nach Art eines Doppelröhrchens ineinander geschachtelt angeordnet. Prinzipiell wäre auch eine andere räumliche Anordnung der Röhrchen relativ zueinander denkbar, jedoch garantiert die verschachtelte Anordnung eine größtmögliche Symmetrie des Meßaufbaus und eine optimale Ausnutzung des Bereiches der größten Magnetfeldhomogenität im Spektrometer.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform umgibt die HF-Spule das äußere der beiden Röhrchen

unmittelbar, was zu einer erheblichen Verbesserung des Signal-Zu-Rausch-Verhältnisses bei der NMR-Messung beiträgt.

Besonders bevorzugt ist eine Ausführungsform, bei der das weitere Röhrchen innerhalb des Probenröhrchens angeordnet ist. Dadurch wird einerseits der Füllfaktor der Meßanordnung optimiert, andererseits wird die Shimbarkeit bei Shimmen auf eine Locksubstanz verbessert, weil das Shimvolumen kleiner, achsennäher und damit besser definiert ist. Über dies wird das Signal-zu-Rausch-Verhältnis für den Lockvorgang erhöht, da das Frequenzstandard im homogensten Bereich des statischen B_0 -Feldes angeordnet ist.

Vorteilhaft ist eine weitere Ausführungsform, bei der die Verbindung der Anschlüsse mit den Zulauf- bzw. Ab-
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55

laßleitung lösbar gestaltet ist. Dadurch kann der Probenkopf leichter gegen einen anderen Probenkopf ausgetauscht werden.

Normalerweise wird die HF-Spule zur Messung von Protonen oder Fluorkernen ausgebildet sein. Bei bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung sind weitere HF-Spulen vorgesehen. Dabei ist eine weitere HF-Spule für separate Messungen von NMR-Signalen aus der Eichflüssigkeit, insbesondere von darin enthaltenen Deuteriumkernen ausgebildet. Bei einer anderen Ausführungsform oder wahlweise zusätzlich kann eine weitere HF-Spule für die separate Anregung von Heterokernen ausgebildet sein. Unter Heterokernen werden in der Regel alle Kerne außer Protonen und Fluor verstanden, beispielsweise ^{13}C -Kerne. Im erstenen Falle wird mit der weiteren HF-Spule ein separater Frequenz- oder Feldlock auf Deuteriumsignale, im zweiten Falle eine indirekte Heterokernbeobachtung ermöglicht.

In einer Ausführungsform der Erfindung ist das Probenröhrchen mit seiner Achse parallel zur Richtung des homogenen statischen Magnetfeldes B_0 ausgerichtet und die HF-Spulen sind als Sattelspulen ausgebildet. Eine andere Möglichkeit besteht darin, das Probenröhrchen mit seiner Achse senkrecht zur Richtung des homogenen statischen Magnetfeldes auszurichten, wobei dann als HF-Spulen Solenoidspulen Anwendung finden.

Vorzugsweise sind bei dem erfindungsgemäßen NMR-Spektrometer mindestens zwei verschiedene, möglicherweise aber auch eine Vielzahl von Probenköpfen mit kompatiblen Anschlüssen vorgesehen, so daß die Probenköpfe ohne weiteres gegeneinander ausgetauscht und an die Zulauf- bzw. Ablaufleitungen angeschlossen werden können.

Besonders vorteilhaft ist eine Weiterbildung dieser Ausführungsform, bei der die Durchmesser der Probenröhrchen und auch die Durchmesser der weiteren Röhrchen bei verschiedenen Probenköpfen unterschiedlich sind. Die differenzierte Dimensionierung der Röhrchengeometrie und entsprechend der HF-Spulen ermöglicht die Bereitstellung von Probenköpfen für unterschiedliche Anwendungsbereiche. So können ausgehend von normalen Probengrößen bei medizinischen Anwendun-

gen abgestufte Größenbereiche bis hin zu Probenköpfen für die Vermessung von Mikroproben mit minimalen Flüssigkeitsvolumina hergestellt werden.

Vor allem für die Serien- bzw. Routinemessungen einer großen Anzahl standardisierter Proben eignet sich eine Ausführungsform des erfindungsgemäßen NMR-Spektrometers, bei der eine Einrichtung zur automatischen Entnahme von Probenflüssigkeit aus einem Standardprobenfläschchen und Zuführung und Injektion der entnommenen Probenflüssigkeit in das Probenröhrchen vorgesehen ist.

Bei einer weiteren Ausführungsform ist am oder im Probenkopf ein beispielsweise optischer oder elektrischer Sensor zur Erkennung der Ankunft der Probenflüssigkeit im Probenkopf vorgesehen. Der Sensor, der beispielsweise die Fluoreszenz oder die Leitfähigkeit seiner Umgebung mißt, kann bei entsprechender Veränderung der Meßwerte die Ankunft der Probe mit Hilfe eines elektrischen Signals einem Detektor mit entsprechender Signalverarbeitungseinrichtung zuführen, der seinerseits die Information an eine größere Steuereinheit weitergeben kann, so daß eine weitgehende Automatisierung des Einfüll- und Meßvorgangs ermöglicht wird.

Um die Entsorgung der vermessenen Flüssigkeitsproben unterschiedlich behandeln zu können, sind bei einer weiteren Ausführungsform zumindest in den Ablaufleitungen ein oder mehrere Mehrwegeventile vorgesehen.

Besonders vorteilhaft ist eine Weiterbildung dieser Ausführungsform, bei der ein Fraktionssammler und mindestens ein Entsorgungsbehälter vorgesehen sind, in die alternativ aus einem Mehrwegeventil kommende Ablaufleitungen münden. Während die möglicherweise wertvollen oder wichtigen Flüssigkeitsproben zum größten Teil in dem Fraktionssammler wiedergewonnen werden können, können weniger wichtige oder wertlose Bestandteile, z.B. die unten erwähnte Transportflüssigkeit zur Förderung der Probe, einem Abfallbehälter zur weiteren Entsorgung zugeführt werden.

Besonders bevorzugt ist eine Ausführungsform, bei der eine insbesondere an die Eigenschaften der Probenflüssigkeit angepaßte Transportflüssigkeit, beispielsweise Wasser, isotonische Lösung etc. zur Förderung der Probenflüssigkeit in die Zulauf- und Ablaufleitungen vorgesehen ist.

Vorteilhaft ist auch eine Ausführungsform, bei der eine Einrichtung zum Zuführen von Inertgas in die Zulauf- und/oder Ablaufleitungen vorgesehen ist. Das Inertgas kann beispielsweise zum Trocknen des Meßsystems nach einem Meßdurchlauf oder nach einer Spülung des Systems verwendet werden.

Besonders vorteilhaft ist eine Weiterbildung, bei der die Einrichtung zum Zuführen von Inertgas so gestaltet ist, daß eine Gasblase zwischen der Probenflüssigkeit und der Transportflüssigkeit erzeugt werden kann. Damit können die beiden Flüssigkeiten räumlich getrennt werden, so daß eine möglicherweise schädliche Vermis-

sung ausgeschlossen ist.

Zur Reinigung des Leitungssystems und des Probenröhrchens kann bei einer Ausführungsform eine Einrichtung zum Zuführen von Waschflüssigkeit in die Zulauf- und Abfließleitungen vorgesehen sein.

Besonders wirkungsvoll entfalten sich die vorteilhaften Eigenschaften des erfindungsgemäßen NMR-Spektrometers, wenn ein Prozessor, vorzugsweise ein PC zur Steuerung der automatisch oder halbautomatisch ablaufenden Flüssigkeitstransportvorgänge vorgesehen ist. Selbstverständlich ist auch eine manuelle Zuführung der Flüssigkeiten möglich, jedoch werden die mit dem erfindungsgemäßen System ermöglichten Serienmessungen dadurch möglicherweise erschwert bzw. verlangsamt.

In den Rahmen der vorliegenden Erfindung fällt auch ein Verfahren zum Betrieb eines NMR-Spektrometers der oben näher beschriebenen Art, bei dem zunächst die Eichflüssigkeit in das weitere Röhrchen injiziert, deren NMR-Signale gemessen und anschließend, vorzugsweise automatisch rechnergesteuert, folgende Schritte ausgeführt werden:

- (a) Abzug einer Probenflüssigkeit aus einem Probengeber;
- (b) Transport der Probenflüssigkeit zum Probenkopf;
- (c) Injektion der Probenflüssigkeit in das Probenröhrchen;
- (d) Messung von NMR-Signalen der Probenflüssigkeit;
- (e) ggf. Spülen zumindest eines Teils der Zulauf- und Abfließleitung mit einer Waschflüssigkeit gleichzeitig mit Schritt (d);
- (f) Ablassen der Probenflüssigkeit aus dem Probenkopf;
- (g) ggf. Spülen des in Schritt (e) nicht gespülten Teils der Zulauf- und Abfließleitungen sowie des Probenröhrchens mit der Waschflüssigkeit;
- (h) ggf. Trocknen der Leitungen mit Inertgas;
- (i) Wiederholung der Schritte (a) bis (h) mit einer anderen Probenflüssigkeit.

Die Erfindung wird im folgenden anhand der in der Zeichnung dargestellten Ausführungsbeispiele näher beschrieben und erläutert. Die der Beschreibung und der Zeichnung zu entnehmenden Merkmale können bei anderen Ausführungsformen der Erfindung einzeln, für sich oder zu mehreren in beliebiger Kombination Anwendung finden. Es zeigen:

Fig. 1 eine schematische Darstellung des erfindungsgemäßen NMR-Spektrometers mit Rechnersteuerung zur automatisierten Serienuntersuchung von flüssigen Proben;

Fig. 2 a) bis h) schematische Darstellungen von verschiedenen Stufen eines möglichen Verfah-

rensablaufs am erfindungsgemäßen NMR-Spektrometer;

Fig. 3 einen Längsschnitt durch wesentliche Teile des erfindungsgemäßen Durchfluß-Probenkopfes mit separater Zuführung von Eichflüssigkeit und Probenflüssigkeit;

Fig. 4 eine schematische Seitenansicht des erfindungsgemäßen Durchfluß-Probenkopfes mit entsprechenden Zulauf- und Abfließleitungen und HF-Spulen.

Das in Fig. 1 schematisch dargestellte Kernspinresonanz (NMR)-Spektrometer 10 zur Messung flüssiger, insbesondere biologischer Proben weist ein Magnetsystem 33 auf, mit dem innerhalb eines Meßvolumens ein homogenes, statisches Magnetfeld B_0 erzeugt wird. Im Homogenitätsbereich des Magnetfeldes B_0 befindet sich ein NMR-Probenkopf 20, in den mit Hilfe einer Pumpe 13 und einer Transportflüssigkeit 43, eine Probenflüssigkeit 1 aus einem Vorratsbehälter 41 über eine Zulaufleitung 15 eingeführt und nach der NMR-Messung über eine Abfließleitung 16 wieder entfernt wird. Bei Serienmessungen von mehreren gleichartigen Flüssigkeitsproben erfolgt die Entnahme der jeweiligen Meßprobe in den Vorratsbehältern 41 aus einer Einrichtung 11 (Autosampler) zur automatischen Entnahme von Probenflüssigkeit 1. Über ein Mehrwegeventil 12' (hier speziell ein Vierwegeventil) kann die Probenflüssigkeit 1 nach der NMR-Messung entweder in einen Fraktionssammler 45 oder in einen Entsorgungsbehälter 46 abgelassen werden.

Zum Zwecke der Magnetfeldstabilisierung ("Feldlock") bzw. Frequenzstabilisierung der NMR-Meßfrequenz ("Frequenzlock") wird gleichzeitig mit der Probenflüssigkeit 1 eine Eichflüssigkeit 2, die eine in der Regel deuterierte Locksubstanz enthält, dem Probenkopf 20 des Spektrometers 10 zugeführt. In der Eichflüssigkeit 2 kann sich außerdem eine Standardflüssigkeit für den quantitativen Vergleich der gemessenen NMR-Linienintensitäten befinden. Die Eichflüssigkeit 2 wird aus einem Vorratsbehälter 42 durch eine Pumpe 13" über eine Zulaufleitung 17 in den Probenkopf 20 gefördert und nach einer oder mehreren NMR-Messungen über eine Abfließleitung 18 in einen Sammelbehälter 47 abgelassen.

Die Eichflüssigkeit 2 kann selbstverständlich auch manuell dem Probenkopf 20 zugeführt werden, da sie in der Regel für eine größere Anzahl von Messungen verschiedener Flüssigkeitsproben im Meßsystem verbleibt. Um eine bessere Mittelung über inhomogenitäten der Eichflüssigkeit zu erreichen, ist es aber auch möglich, den Sammelbehälter 47 mit dem Vorratsbehälter 42 zu verbinden und die Eichflüssigkeit 2 mit Hilfe der Pumpe 13" in einem geschlossenen Kreislauf umzupumpen.

Weiterhin ist in dem in Fig. 1 dargestellten System

eine Waschflüssigkeit 9 in einem Vorratsbehälter 49 vorgesehen, die mit Hilfe einer Pumpe 13' über das Dreiwegeventil 12' in die Abableitung 16 durch den Probenpfad im Probenkopf 20 in die Zulaufleitung 15 gefördert werden kann, um das System nach Abschluß der Messung einer Flüssigkeitsprobe von deren Rückständen zu reinigen. Anschließend kann Inertgas von einer Inertgaszuführung 14 über das Mehrwegeventil 12 in das Leitungssystem eingeleitet werden um dieses zu trocknen und für die nächste Messung einer Flüssigkeitsprobe vorzubereiten.

Die Steuerung der oben beschriebenen Vorgänge erfolgt im gezeigten Beispiel rechnergesteuert über einen PC 37, der über Systemvernetzungskabel 39 einerseits mit einer NMR-Konsole 38 und andererseits mit dem Autosampler 11, den Pumpen 13, 13', 13'', den Mehrwegeventilen 12, 12' sowie einem Detektor 36 verbunden ist, der über eine Sensorleitung 34 von einem am oder im Probenkopf 20 angebrachten Sensor 35 ein Signal erhält, welches die Ankunft von Probenflüssigkeit 1 im Meßkopf 20 anzeigt. Mit Hilfe des Computers 37 können daher beispielsweise in der unten näher beschriebenen Weise ganze Meßserien von Flüssigkeitsproben mit zwischengeschalteten Reinigungsschritten vollautomatisch durchgeführt werden.

Die Figuren 2 a) bis h) zeigen eine mögliche Abfolge der Verfahrensschritte im einzelnen, wobei in Fig. 2 a) der Übersichtlichkeit halber alle an den verschiedenen Verfahrensschritten beteiligten Komponenten mit Bezugsziffern dargestellt sind.

In einem ersten Schritt (Fig. 2 b)) wird über die Inertgaszuführung 14 und ein Ventil 24 trockenes Gas durch die Zulaufleitung 15, den Probenpfad im Probenkopf 20 und die Abableitung 16 in den Entsorgungsbehälter 46 geleitet. Damit wird das Leitungssystem für die Probenflüssigkeit 1 getrocknet und für die nächste Messung vorbereitet. Gleichzeitig wird in diesem ersten Schritt frische Eichflüssigkeit 2 aus dem Vorratsbehälter 42 mit Hilfe der Pumpe 13'' über ein Sperrventil 27 und die Zulaufleitung 17 in den Probenkopf 20 gefördert, während über die Abableitung 18 und ein geöffnetes Ventil 28 im Probenkopf 20 befindliche alte Eichflüssigkeit 2 dem Sammelbehälter 47 zugeführt wird. Danach werden die Ventile 27 und 28 geschlossen und erst bei Bedarf, unter Umständen erst nach sehr vielen NMR-Messungen von Flüssigkeitsproben wieder geöffnet, um frische Eichflüssigkeit 2 in den Probenkopf 20 einzuführen.

Fig. 2 c) zeigt in einem zweiten Schritt das Laden von Probenflüssigkeit 1 aus einem standardisierten Probenbehälter 51 in einer kombinierten Einrichtung 50, die unter anderem einen Autosampler und einen Fraktions-sammler enthält. Dabei wird durch die Pumpe 13''' über das Mehrwegeventil 12'' Probenflüssigkeit 1 aus dem Probenbehälter 51 in eine Probenschleife 55 gefördert, in welcher die Ankunft der Probenflüssigkeit 1 mit Hilfe eines nicht näher dargestellten Sensors und eines entsprechenden Detektors einer ebenfalls in Fig. 2 nicht

dargestellten Steuereinheit gemeldet werden kann. Gleichzeitig sind die Ventile 24 und 25 geöffnet, so daß von der Pumpe 13''' Flüssigkeitsreste, die sich möglicherweise im Leitungsstück 19 befinden, bis zur Ankunft der Probenflüssigkeit 1 in der Probenschleife 55 in den Entsorgungsbehälter 46 gedrückt werden können.

Sobald die Probenflüssigkeit 1 in der Probenschleife 55 angekommen ist, wird die Pumpe 13''' angehalten und die Verbindung des Leitungssystems mit dem Probenbehälter 51 unterbrochen (Fig. 2 b)).

Im nächsten Schritt (Fig. 2 e)) rotiert die Pumpe 13''' in entgegengesetzter Richtung, wodurch die in der Probenschleife 55 befindliche Probenflüssigkeit mit Hilfe einer aus dem Vorratsbehälter 43 entnommenen Transportflüssigkeit, die über die Ventile 26, 25 und 24 zur Probenschleife 55 gelangt, durch die Zulaufleitung 15 in den Probenkopf 20 transportiert wird. Durch Umschalten des Ventils 24 zwischen den in Fig. 2 d) und Fig. 2 e) dargestellten Schritten könnte auch eine Inertgasblase aus der Inertgaszuführung 14 als Puffer zwischen Probenflüssigkeit 1 und der Transportflüssigkeit 43 in das Leitungssystem eingebracht werden.

In dem in Fig. 2 f) dargestellten Verfahrensschritt sind die Zulaufleitung 15 und die Abableitung 16 für die Probenflüssigkeit 1, die sich nunmehr im Probenkopf 20 befindet, durch eine entsprechende Stellung des Mehrwegeventils 12'' kurzgeschlossen; in diesem Zustand wird die NMR-Messung der Flüssigkeitsprobe durchgeführt. Gleichzeitig wird durch das Ventil 26 aus dem Vorratsbehälter 49 Waschflüssigkeit über das Ventil 25 von der Pumpe 13''' angesaugt und durch das Ventil 24 und die Probenschleife 55 in den Entsorgungsbehälter 46 gedrückt, so daß der Bereich der Probenschleife 55 von Rückständen der Probenflüssigkeit 1 und der Transportflüssigkeit gereinigt wird.

Bei dem in Fig. 2 g) dargestellten Schritt wird die Waschflüssigkeit aus dem Vorratsbehälter 49 durch eine entsprechende Stellung des Mehrwegeventils 12'' in die Zulaufleitung 15 zum Probenkopf 20 umgeleitet, nachdem die NMR-Messung der Probe beendet ist. Gleichzeitig wird die Probenflüssigkeit 1 aus dem Probenkopf 20 durch die Abableitung 16 und das Mehrwegeventil 12'' in einen Fraktionsbehälter 52 geleitet, der sich in der kombinierten Einrichtung 50 mit integriertem Autosampler und Fraktionssammler befindet. Um die verdünnte Phase, die an den Enden der vermessenen Probenflüssigkeit 1 in der Regel existiert, zu minimieren, können jeweils etwa 10 % vom Beginn und vom Ende der Probenfraktion dem Entsorgungsbehälter 46 zugeführt werden. Damit werden dann zwar nur etwa 80 % der Probenflüssigkeit 1 wiedergewonnen, jedoch dafür in der ursprünglichen konzentrierten Form. Dieser Zwischenschritt erübrigt sich, wenn mittels einer Gasblase aus der Inertgaszuführung 14 Probenflüssigkeit 1 von der Transportflüssigkeit räumlich abgetrennt ist. In diesem Falle kann die komplette Probenflüssigkeit 1 im Fraktionsbehälter 52 zurückgewonnen werden.

In dem in Fig. 2 h) dargestellten Reinigungsschritt

schließlich wird nochmals Waschflüssigkeit aus dem Vorratsbehälter 49 über die Probenschleife 55 in den Entsorgungsbehälter 46 gepumpt, während die Zulaufleitung 15 und die Abfließleitung 16 über das Mehrwegeventil 12" kurzgeschlossen sind. Da sich aus dem vorherigen Schritt (Fig. 2 g)) noch Waschflüssigkeit in der Zulaufleitung 15 befindet, wird bei dem anschließenden Durchblasen des System mit Inertgas (siehe Fig. 2 b)) die Zulaufleitung 15, der Probenpfad im Meßkopf 20 und die Abfließleitung 16 mit Waschflüssigkeit gereinigt, bevor das Leitungssystem vom dem nachströmenden Inertgas getrocknet wird.

In Fig. 3 sind Details des erfindungswesentlichen Probenkopf-Aufbaus gezeigt. Die Meßzelle besteht aus zwei parallel verlaufenden, ineinander gesteckten, zentrierten Glasröhrchen, wobei das Probenröhrchen 3 das weitere Röhrchen 4 umgibt. Die Glasröhrchen werden von einer oberen Halterung 21 und einer unteren Halterung 22 mechanisch gehalten. In der unteren Halterung 22 ist ein Anschluß 5 für den Zulauf von Probenflüssigkeit 1 in das Probenröhrchen 3 vorgesehen (beispielsweise eingeschraubt oder eingesteckt), der an einem Ende in einen in der unteren Halterung 22 vorgesehenen Injektionskanal 56 mündet, über den Probenflüssigkeit 1 in das Probenröhrchen 3 injiziert werden kann. Über einen Ablaufkanal 59 in der oberen Halterung 21 sowie den Anschluß 6 kann die Probenflüssigkeit 1 das Probenröhrchen 3 wieder verlassen. In gleicher Weise ist für den Zulauf und Ablauf von Eichflüssigkeit 2 zu und von dem weiteren Röhrchen 4 ein Anschluß 7 für den Zulauf, ein Injektionskanal 57 in der unteren Halterung 22, ein Ablaufkanal 58 in der oberen Halterung 21 sowie ein Anschluß 8 für den Abfluß vorgesehen. Die freien Enden der Anschlüsse 5 bis 8 können lösbar mit den entsprechenden Zulauf- und Abfließleitungen 15 bis 18 verbunden werden.

Während es sich in der Regel für die NMR-Messungen als günstig erweist, wenn das innere, weitere Röhrchen 4 für die Eichflüssigkeit verwendet wird, kann bei speziellen Anwendungsfällen aber auch das äußere Röhrchen 3 mit Eichflüssigkeit 2 befüllt werden, während das innere, weitere Röhrchen 4 mit Probenflüssigkeit 1 befüllt wird. Ein besserer Füllfaktor für die NMR-Messung der Probenflüssigkeit 1 wird jedoch in jedem Falle dann erreicht, wenn die Flüssigkeitsprobe im äußeren und die Eichflüssigkeit 2 mit einer Locksubstanz und/oder Standardflüssigkeit im inneren Röhrchen angeordnet ist.

Für normale Probenvolumina können die Dimensionen der Röhrchen so gewählt werden, daß das Probenröhrchen 3 einen Außendurchmesser von 8 mm und einen Innendurchmesser von 7 mm aufweist, während das weitere Röhrchen 4 einen Außendurchmesser von 1,7 mm und einen Innendurchmesser von 1,3 mm hat. Bei einigen Anwendungsfällen fallen jedoch Mikropuben mit äußerst geringen Volumina an, für die die Röhrchen kleiner dimensioniert werden müssen. In diesem Falle kann der Außendurchmesser des äußeren Röhr-

chens 3 mit 4 mm und sein Innendurchmesser mit 3,2 mm gewählt werden. Günstigerweise wird man aber die Dimensionierung des inneren Röhrchens 4 bei den Werten eines Innendurchmessers von 1,3 mm und eines Außendurchmessers von 1,7 mm belassen.

Um ein NMR-Spektrometer für unterschiedliche Anwendungsfälle einfach umzurüsten, können mehrere verschiedene Probenköpfe mit bezüglich der Leitungen 15 bis 18 kompatiblen Anschlüssen 5 bis 8, aber unterschiedlichen Durchmessern der Röhrchen 3 und 4 vorgesehen sein. In jedem Falle eignet sich der in Fig. 3 gezeigte Aufbau für die Anwendung von Serien-NMR-Messungen einer Vielzahl von flüssigen Proben.

Fig. 4 schließlich zeigt in einer schematischen Seitenansicht den oberen Teil des erfindungsgemäßen Probenkopfes 20 mit den Zulauf- und Abfließleitungen 15 bis 18 für die Probenflüssigkeit 1 bzw. die Eichflüssigkeit 2 sowie die in den Halterungen 21 und 22 angebrachten Anschlüsse 5 bis 8. Ein Sensor 35 ist in der Zulaufleitung 15 kurz vor deren Verbindung mit dem Anschluß 5 gezeigt. Über eine Sensorleitung 34 kann damit ein Signal bei Ankunft der Probenflüssigkeit 1 im Probenkopf 20 an den in Fig. 1 schematisch dargestellten Rechner 37 weitergeleitet werden, um automatisch eine Spektrenaufnahme zu starten.

Weiterhin zeigt Fig. 4 eine mögliche Anordnung der für die NMR-Messung erforderlichen Hochfrequenz (HF)-Spule 30, die vorzugsweise unmittelbar um das äußere der beiden Röhrchen 3, 4 angeordnet ist, um ein optimales Signal-zu-Rausch-Verhältnis zu erhalten. Normalerweise wird die HF-Spule 30 zur Messung von Protonen oder von Fluorkernen ausgebildet sein.

Außerdem ist eine weitere HF-Spule 31 dargestellt, die beispielsweise für separate Messungen von NMR-Signalen aus der Eichflüssigkeit 2, insbesondere von darin enthaltenen Deuteriumkernen für eine Magnetfeld- oder Frequenzstabilisierung ausgebildet sein kann. Die weitere HF-Spule 31 kann aber auch für eine separate Messung von NMR-Signalen von Heterokernen (alle Kerne außer Protonen und Fluor; z.B. ^{13}C) vorgesehen sein.

Bei dem in Fig. 4 gezeigten Ausführungsbeispiel sind die HF-Spulen 30, 31 als Sattelspulen ausgebildet, und das Probenröhrchen 3 ist mit seiner Achse parallel zur Richtung des homogenen statischen Magnetfeldes B_0 ausgerichtet. Bei anderen Ausführungsformen kann das Probenröhrchen 3 aber auch senkrecht zur Richtung des Magnetfeldes ausgerichtet und die HF-Spulen 30, 31 als Solenoidspulen ausgebildet sein.

Besonders vorteilhaft läßt sich das oben beschriebene erfindungsgemäße NMR-Spektrometer für Serienuntersuchungen bei einer großen Anzahl gleichartiger flüssiger Proben, insbesondere für On-Line-Messungen aus Labor-Standardbehältern anwenden, wobei die Reinigung des Leitungssystems nach jedem Meßvorgang relativ einfach ist bzw. automatisiert werden kann. Anwendungsbereiche der erfindungsgemäßen Vorrichtung sind Qualitätskontrollen in der Indu-

strie, schnelle Diagnosen von Krankheitsbildern aus Körperflüssigkeiten für klinische Zwecke und Routinemessungen bei großem Probenanfall in Industrie und Universitäten.

Patentansprüche

1. Kernspinresonanz (NMR)-Spektrometer zur Messung flüssiger, insbesondere biologischer, vor allem wässriger Proben mit einem Magnetsystem zur Erzeugung eines homogenen, statischen Magnetfeldes B_0 und mit einem Probenkopf, der eine obere und eine untere Halterung, einen Anschluß für eine Zulaufleitung zum Zuführen einer flüssigen Probe in das Spektrometer und einen Anschluß für eine Abableitung zum Ablassen der flüssigen Probe aus dem Spektrometer, ein zwischen der oberen und unteren Halterung angeordnetes, insbesondere zylindrisches Probenröhrchen zur Aufnahme der flüssigen Probe aufweist, wobei das eine Ende des Probenröhrchens mit dem Anschluß für die Zulaufleitung und das andere Ende mit dem Anschluß für die Abableitung verbunden ist, sowie eine das Probenröhrchen umgebende Hochfrequenz (HF)-Spule zum Erzeugen und/oder Detektieren eines senkrecht zur Richtung des statischen Magnetfeldes B_0 gerichteten HF-Magnetfeldes in einem Meßvolumen im Inneren des Probenröhrchens, dadurch gekennzeichnet, daß koaxial zum Probenröhrchen (3) ein weiteres, insbesondere ebenfalls zylindrisches Röhrchen (4) zur Aufnahme einer Eichflüssigkeit (2) vorgesehen ist, das an seinem einen Ende mit einem weiteren Anschluß (7) für eine Zulaufleitung (17) zum Zuführen der Eichflüssigkeit (2) in das Spektrometer (10) und an seinem anderen Ende mit einem weiteren Anschluß (8) für eine Abableitung (18) zum Ablassen der Eichflüssigkeit (2) aus dem Spektrometer (10) verbunden ist.
2. NMR-Spektrometer nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Probenröhrchen (3) und das weitere Röhrchen (4) nach Art eines Doppelröhrchens ineinander geschachtelt angeordnet sind.
3. NMR-Spektrometer nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die HF-Spule (30) das äußere der beiden Röhrchen (3 oder 4) unmittelbar umgibt.
4. NMR-Spektrometer nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß das weitere Röhrchen (4) innerhalb des Probenröhrchens (3) angeordnet ist.
5. NMR-Spektrometer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Anschlüsse (5-8) mit den Zulauf- bzw. Abableitungen (15-18) lösbar verbunden sind.
6. NMR-Spektrometer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die HF-Spule (30) zur Messung von Protonen oder von Fluorkernen ausgebildet ist.
7. NMR-Spektrometer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine weitere HF-Spule (31) vorgesehen ist.
8. NMR-Spektrometer nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die weitere HF-Spule (31) für separate Messungen von NMR-Signalen aus der Eichflüssigkeit (2), insbesondere von darin enthaltenen Deuteriumkernen ausgebildet ist.
9. NMR-Spektrometer nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die weitere HF-Spule (31) für die separate Anregung von Heterokernen ausgebildet ist.
10. NMR-Spektrometer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Probenröhrchen (3) mit seiner Achse parallel zur Richtung des homogenen statischen Magnetfeldes B_0 ausgerichtet ist und daß die HF-Spule(n) (30, 31) als Sattelspule(n) ausgebildet ist bzw. sind.
11. NMR-Spektrometer nach einem der Ansprüche 1. bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Probenröhrchen (3) mit seiner Achse senkrecht zur Richtung des homogenen statischen Magnetfeldes B_0 ausgerichtet ist und daß die HF-Spule(n) (30, 31) als Solenoidspule(n) ausgebildet ist bzw. sind.
12. NMR-Spektrometer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens zwei verschiedene Probenköpfe (20) mit bezüglich der Leitungen (15-18) kompatiblen Anschlüssen (5-8) vorgesehen sind.
13. NMR-Spektrometer nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Durchmesser der Probenröhrchen (3) und auch die Durchmesser der weiteren Röhrchen (4) bei verschiedenen Probenköpfen (20) unterschiedlich sind.
14. NMR-Spektrometer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß eine Einrichtung (11) zur automatischen Entnahme von Probenflüssigkeit (1) aus einem Standardprobenfläschchen (51) und Zuführung und Injektion der entnommenen Probenflüssigkeit (1) in das Probenröhrchen (3) vorgesehen ist.
15. NMR-Spektrometer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß am

oder im Probenkopf (20) ein beispielsweise optischer oder elektrischer Sensor (35) zur Erkennung der Ankunft der Probenflüssigkeit (1) im Probenkopf (20) vorgesehen ist.

16. NMR-Spektrometer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest in den Abfließleitungen (16, 18) ein oder mehrere Mehrwegeventile (12, 12', 12'') vorgesehen sind.

17. NMR-Spektrometer nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß ein Fraktionssammler (45) und mindestens ein Entsorgungsbehälter (46) vorgesehen sind, in die alternativ aus einem Mehrwegeventil (12, 12', 12'') kommende Abfließleitungen münden.

18. NMR-Spektrometer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß eine, insbesondere an die Eigenschaften der Probenflüssigkeit (1) angepaßte, Transportflüssigkeit, beispielsweise Wasser, isotonische Lösung etc., zur Förderung der Probenflüssigkeit in den Zulauf- und Abfließleitungen vorgesehen ist.

19. NMR-Spektrometer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß eine Einrichtung (14) zum Zuführen von Inertgas in die Zulauf- und/oder Abfließleitungen vorgesehen ist.

20. NMR-Spektrometer nach den Ansprüchen 18 und 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Einrichtung (14) zum Zuführen von Inertgas so gestaltet ist, daß eine Gasblase zwischen der Probenflüssigkeit (1) und der Transportflüssigkeit erzeugt werden kann.

21. NMR-Spektrometer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß eine Einrichtung zum Zuführen von Waschflüssigkeit in die Zulauf- und Abfließleitungen vorgesehen ist.

22. NMR-Spektrometer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß ein Prozessor, vorzugsweise ein PC (37), zur Steuerung der automatisch oder halbautomatisch ablaufenden Flüssigkeitstransportvorgänge vorgesehen ist.

23. Verfahren zum Betrieb eines NMR-Spektrometers nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zunächst die Eichflüssigkeit (2) in das weitere Röhrchen (4) injiziert, deren NMR-Signale gemessen und anschließend, vorzugsweise automatisch rechnergesteuert, folgende Schritte ausgeführt werden:

(a) Abzug einer Probenflüssigkeit (1) aus ei-

nem Probengeber (11, 51);

(b) Transport der Probenflüssigkeit (1) zum Probenkopf (20);

(c) Injektion der Probenflüssigkeit (1) in das Probenröhrchen (3);

(d) Messung von NMR-Signalen der Probenflüssigkeit (1);

(e) ggf. Spülen zumindest eines Teils der Zulauf- und Abfließleitung (15, 16) mit einer Waschflüssigkeit gleichzeitig mit Schritt (d);

(f) Ablassen der Probenflüssigkeit (1) aus dem Probenkopf (20), vorzugsweise in einen Fraktionssammler (45);

(g) ggf. Spülen des in Schritt (e) nicht gespülten Teils der Zulauf- und Abfließleitungen sowie des Probenröhrchens (3) mit der Waschflüssigkeit;

(h) ggf. Trocknen der Leitungen mit Inertgas;

(i) Wiederholung der Schritte (a) bis (h) mit einer anderen Probenflüssigkeit (1).

Claims

1. Nuclear magnetic resonance (NMR) spectrometer for the measurement of fluid, in particular biological and primarily aqueous samples, with a magnetic system for the production of a homogeneous static magnetic field B_0 and with a probe head which exhibits an upper and a lower support, a connector for a feed conduit for the introduction of a fluid sample into the spectrometer, a connector for a drain conduit to drain the fluid sample out of the spectrometer, and an, in particular cylindrical, sample tube arranged between the upper and the lower supports for the acceptance of the liquid sample, whereby the one end of the sample tube is connected to the connector for the feed conduit and the other end to the connector for the drain conduit, as well as a radio frequency (RF)-coil surrounding the sample tube for the production and/or detection of an RF-magnetic field directed perpendicular to the direction of the static magnetic field B_0 in a measurement volume within the sample tube, characterized in that an additional, in particular likewise cylindrically shaped tube (4) is provided coaxially to the sample tube (3) for the acceptance of a calibration fluid (2), which is connected on one end to an additional connector (7) for a feed conduit (17) for the introduction of the calibration liquid (2) into the spectrometer (10) and on its other end to an additional connector (8) for a drain conduit (18) to drain the calibration fluid (2) out of the spectrometer (10).

2. NMR spectrometer according to claim 1, characterized in that the sample tube (3) and the additional tube (4) are arranged and nested within another in the fashion of a double tube.

3. NMR spectrometer according to claim 2, characterized in that the RF-coil (30) surrounds, in close proximity, the outer portion of both tubes (3 or 4).
4. NMR spectrometer according to claim 2 or 3, characterized in that the additional tube (4) is arranged within the sample tube (3).
5. NMR spectrometer according to one of the preceding claims, characterized in that the connectors (5-8) are connected in a disconnectable fashion to the feed or drain conduits (15-18), respectively.
6. NMR spectrometer according to one of the preceding claims, characterized in that the RF-coil (30) is configured for the measurement of protons or fluorine nuclei.
7. NMR spectrometer according to one of the preceding claims, characterized in that at least one additional RF-coil (31) is provided for.
8. NMR spectrometer according to claim 7, characterized in that the additional RF coil (31) is configured for separate measurements of NMR signals from the calibration fluid (2), in particular, from the deuterium nuclei contained therein.
9. NMR spectrometer according to claim 7, characterized in that the additional RF-coil (31) is configured for the separate excitation of hetero-nuclei.
10. NMR spectrometer according to one of the preceding claims, characterized in that the sample tube (3) is directed with its axis parallel to the direction of the homogeneous static magnetic field B_0 and that the RF-coil(s) (30, 31) is or are configured as saddle coil(s).
11. NMR spectrometer according to one of the claims 1 through 9, characterized in that the sample tube (3) is directed with its axis perpendicular to the direction of the homogeneous static magnetic field B_0 and that the RF coil(s) (30, 31) is or are configured as solenoid coil(s).
12. NMR spectrometer according to one of the preceding claims, characterized in that at least two differing probe heads (20) are provided for with connectors (5-8) which are compatible with the conduits (15-18).
13. NMR spectrometer according to claim 12, characterized in that the diameter of the sample tube (3) as well as the diameter of the additional tubes (4) differ for differing probe heads (20).
14. NMR spectrometer according to one of the preceding claims, characterized in that a device (11) is provided for the automatic removal of sample fluid (1) from a standard sample bottle (51) and for the introduction and injection of the removed sample fluid (1) into the sample tube (3).
15. NMR spectrometer according to one of the preceding claims, characterized in that a, for example, optical or electrical sensor (35) is provided for on or in the probe head (20) for the recognition of the arrival of the sample fluid (1) in the probe head (20).
16. NMR spectrometer according to one of the preceding claims, characterized in that, at least in the drain conduits (16, 18), one or more multiple-way valves (12, 12', 12'') are provided for.
17. NMR-spectrometer according to claim 16, characterized in that a fraction collector (45) and at least one waste container (46) are provided for into which drain conduits, alternatively emanating out of a multiple-way valve (12, 12', 12''), feed.
18. NMR spectrometer according to one of the preceding claims, characterized in that a transport fluid, in particular one which is adapted to the properties of the sample fluid (1), by way of example water, isotonic solution etc., is provided for the transport of the sample fluid into the feed and drain conduits.
19. NMR spectrometer according to one of the preceding claims, characterized in that a device (14) is provided for the introduction of inert gas into the feed and/or drain conduits.
20. NMR spectrometer according to claims 18 and 19, characterized in that the device (14) for the introduction of inert gas is configured such that a gas bubble can be produced between the sample fluid (1) and the transport fluid.
21. NMR spectrometer according to one of the preceding claims, characterized in that a device is provided for the introduction of washing fluid into the feed and drain conduits.
22. NMR spectrometer according to one of the preceding claims, characterized in that a processor, preferentially a personal computer (37) is provided for the control of the automatic or semi-automatic fluid transport procedures.
23. Method for the operation of an NMR spectrometer according to one of the preceding claims, characterized in that, initially, the calibration fluid (2) is injected into the additional tube (4), its NMR signals are measured and subsequently the following steps are carried out preferentially in an automatic com-

puter controlled fashion:

- (a) extracting a sample fluid (1) from a sample supplier (11, 51);
- (b) transporting the sample fluid (1) to the probe head (20);
- (c) injecting the sample fluid (1) into the sample tube (3);
- (d) measuring NMR signals from the sample fluid (1);
- (e) if appropriate, rinsing at least a portion of the feed and drain conduits (15, 16) with a washing fluid simultaneously with step (d);
- (f) draining the sample fluid (1) out of the probe head (20), preferentially into a fraction collector (45);
- (g) if appropriate, rinsing that portion of the feed and drain conduits as well as the sample tube (3) with the washing fluid which was not rinsed in step (e);
- (h) if appropriate, drying the conduits with inert gas;
- (i) repeating the steps (a) through (h) with a different sample fluid (1).

Revendications

1. Spectromètre de résonance de spin nucléaire (RMN) pour la mesure d'échantillons liquides, notamment biologiques et principalement aqueux, avec un système magnétique pour produire un champ magnétique statique homogène B_0 , et avec une tête d'échantillonnage qui présente un support supérieur et un support inférieur, un branchement pour une conduite d'alimentation pour apporter un échantillon liquide dans le spectromètre et un branchement pour une conduite d'évacuation pour évacuer l'échantillon liquide du spectromètre, une éprouvette notamment cylindrique, disposée entre le support supérieur et le support inférieur et destinée à recevoir l'échantillon liquide, une extrémité de l'éprouvette étant reliée au branchement pour la conduite d'alimentation et l'autre extrémité au branchement pour la conduite d'évacuation, ainsi qu'une bobine à haute fréquence (HF) entourant l'éprouvette et destinée à produire et/ou détecter un champ magnétique à haute fréquence (HF), orienté perpendiculairement à la direction du champ magnétique statique B_0 , dans un volume de mesure à l'intérieur de l'éprouvette, **caractérisé** en ce qu'un autre petit tube (4), notamment également cylindrique, est prévu coaxialement à l'éprouvette (3) pour recevoir un liquide étalon (2), tube qui est relié par une extrémité à un branchement supplémentaire (7) pour une conduite d'alimentation (17) pour apporter le liquide étalon (2) dans le spectromètre (10), et par son autre extrémité à un autre branche-

ment (8) pour une conduite d'évacuation (18) pour évacuer le liquide étalon (2) du spectromètre (10).

2. Spectromètre RMN selon la revendication 1, **caractérisé** en ce que l'éprouvette (3) et l'autre petit tube (4) sont imbriqués l'un dans l'autre à la manière d'une éprouvette double.
3. Spectromètre RMN selon la revendication 2, **caractérisé** en ce que la bobine HF (30) entoure directement le petit tube extérieur (3 ou 4).
4. Spectromètre RMN selon la revendication 2 ou 3, **caractérisé** en ce que l'autre petit tube (4) est disposé à l'intérieur de l'éprouvette (3).
5. Spectromètre RMN selon une des revendications précédentes, **caractérisé** en ce que les branchements (5 à 8) sont reliés de façon détachable aux conduites respectives d'alimentation et d'évacuation (15 à 18).
6. Spectromètre RMN selon une des revendications précédentes, **caractérisé** en ce que la bobine HF (30) est conçue pour la mesure de protons ou de noyaux de fluor.
7. Spectromètre RMN selon une des revendications précédentes, **caractérisé** en ce qu'il est prévu au moins une autre bobine HF (31).
8. Spectromètre RMN selon la revendication 7, **caractérisé** en ce que l'autre bobine HF (31) est conçue pour des mesures séparées de signaux RMN provenant du liquide étalon (2), notamment de noyaux de deutérium contenus dans ce dernier.
9. Spectromètre RMN selon la revendication 7, **caractérisé** en ce que l'autre bobine HF (31) est conçue pour l'excitation séparée d'hétéroatomes.
10. Spectromètre RMN selon une des revendications précédentes, **caractérisé** en ce que l'axe de l'éprouvette (3) est orienté parallèlement à la direction du champ magnétique statique homogène B_0 , et en ce que la ou les bobines HF (30, 31) sont réalisées sous la forme de bobines en selle.
11. Spectromètre RMN selon une des revendications 1 à 9, **caractérisé** en ce que l'axe de l'éprouvette (3) est orienté perpendiculairement à la direction du champ magnétique statique homogène B_0 , et en ce que la ou les bobines HF (30, 31) sont réalisées sous la forme de bobines à solénoïde.
12. Spectromètre RMN selon une des revendications précédentes, **caractérisé** en ce qu'il est prévu au moins deux têtes d'échantillonnage (20) différen-

tes, avec des branchements (5 à 8) compatibles avec les conduites (15 à 18).

13. Spectromètre RMN selon la revendication 12, **caractérisé** en ce que les diamètres des éprouvettes (3) ainsi que des autres petits tubes (4) de têtes d'échantillonnage différentes (20) sont différents. 5
14. Spectromètre RMN selon une des revendications précédentes, **caractérisé** en ce qu'il est prévu un dispositif (11) pour le prélèvement automatique d'un échantillon de liquide (1) d'une bouteille d'échantillonnage standard (51), et l'apport et l'injection dans l'éprouvette (3) de l'échantillon de liquide prélevé (1). 10
15. Spectromètre RMN selon une des revendications précédentes, **caractérisé** en ce qu'un capteur (35), optique ou électrique par exemple, est prévu sur ou dans la tête d'échantillonnage (20) pour reconnaître l'arrivée de l'échantillon de liquide (1) dans la tête d'échantillonnage (20). 20
16. Spectromètre RMN selon une des revendications précédentes, **caractérisé** en ce qu'un ou plusieurs distributeurs à plusieurs voies (12, 12', 12'') sont prévus au moins dans les conduites d'évacuation (16, 18). 25
17. Spectromètre RMN selon la revendication 16, **caractérisé** en ce qu'il est prévu un collecteur de fraction (45) et au moins un récipient d'élimination (46), dans lesquels débouchent alternativement les conduites d'évacuation provenant d'un distributeur à plusieurs voies (12, 12', 12''). 30
18. Spectromètre RMN selon une des revendications précédentes, **caractérisé** en ce qu'il est prévu un liquide de transport, notamment adapté aux propriétés de l'échantillon de liquide (1), par exemple de l'eau, une solution isotonique, etc., pour transporter l'échantillon de liquide dans les conduites d'alimentation et d'évacuation. 35
19. Spectromètre RMN selon une des revendications précédentes, **caractérisé** en ce qu'il est prévu un dispositif (14) pour apporter du gaz inerte dans les conduites d'alimentation et/ou d'évacuation. 40
20. Spectromètre RMN selon la revendication 18 ou 19, **caractérisé** en ce que le dispositif (14) pour apporter du gaz inerte est conçu de telle sorte qu'une bulle de gaz peut être produite entre l'échantillon de liquide (1) et le liquide de transport. 45
21. Spectromètre RMN selon une des revendications précédentes, **caractérisé** en ce qu'il est prévu un dispositif pour apporter du liquide de nettoyage 50

dans les conduites d'alimentation et d'évacuation.

22. Spectromètre RMN selon une des revendications précédentes, **caractérisé** en ce qu'il est prévu un processeur, de préférence un ordinateur personnel (37), pour la commande des opérations de transport de liquide à déroulement automatique ou semi-automatique.
23. Procédé d'exploitation d'un spectromètre RMN selon une des revendications précédentes, **caractérisé** en ce qu'on injecte d'abord dans l'autre petit tube (4) le liquide étalon (2), dont les signaux RMN sont mesurés, puis on accomplit, de préférence sous commande automatique par ordinateur, les étapes suivantes : 15
 - (a) extraction d'un échantillon de liquide (1) d'un fournisseur d'échantillon ;
 - (b) transport de l'échantillon de liquide (1) vers la tête d'échantillonnage (20) ;
 - (c) injection de l'échantillon de liquide (1) dans l'éprouvette (3) ;
 - (d) mesure des signaux RMN de l'échantillon de liquide (1) ;
 - (e) éventuellement, en même temps que l'étape (d), rinçage d'au moins une partie de la conduite d'alimentation (15) et de la conduite d'évacuation (16) avec un liquide de nettoyage ;
 - (f) évacuation de l'échantillon de liquide (1) de la tête d'échantillonnage (20), de préférence dans un collecteur de fraction (45) ;
 - (g) éventuellement, rinçage avec le liquide de nettoyage de la partie des conduites d'alimentation et d'évacuation non rincée à l'étape (e), ainsi que de l'éprouvette (3) ;
 - (h) éventuellement, séchage des conduites au gaz inerte ;
 - (i) répétition des étapes (a) à (h) avec un autre échantillon de liquide (1).

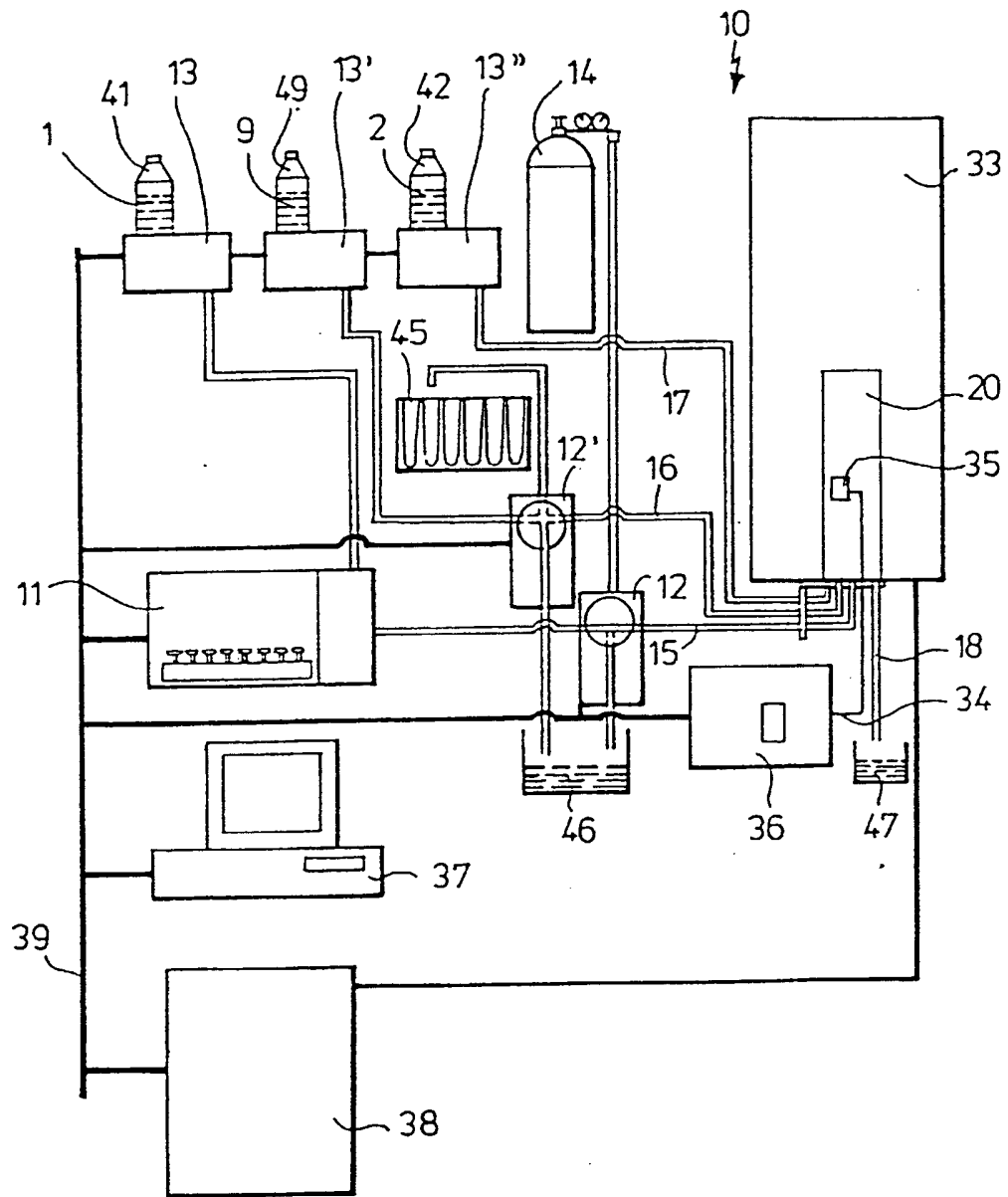


Fig. 1

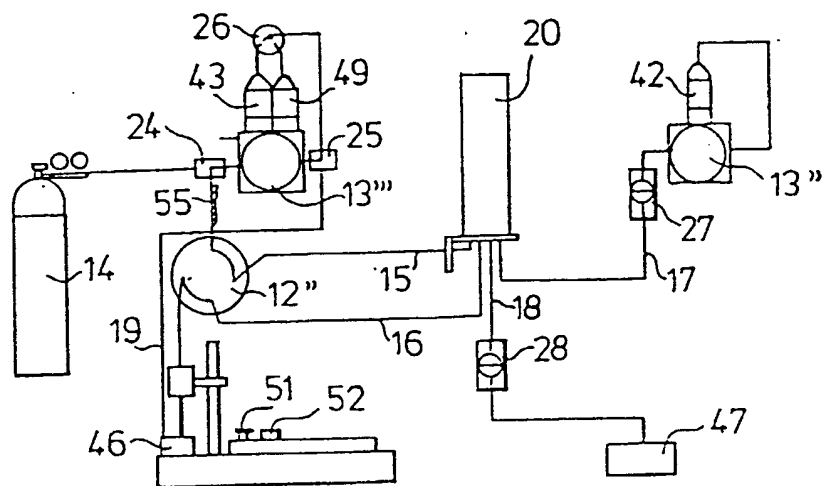


Fig. 2a

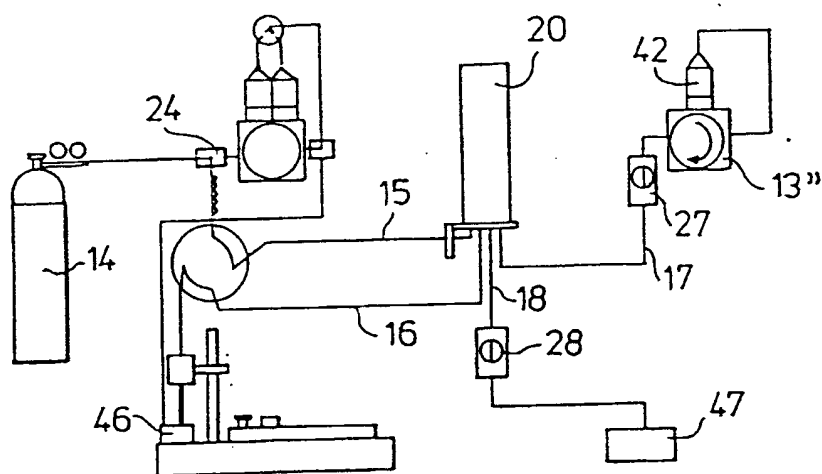
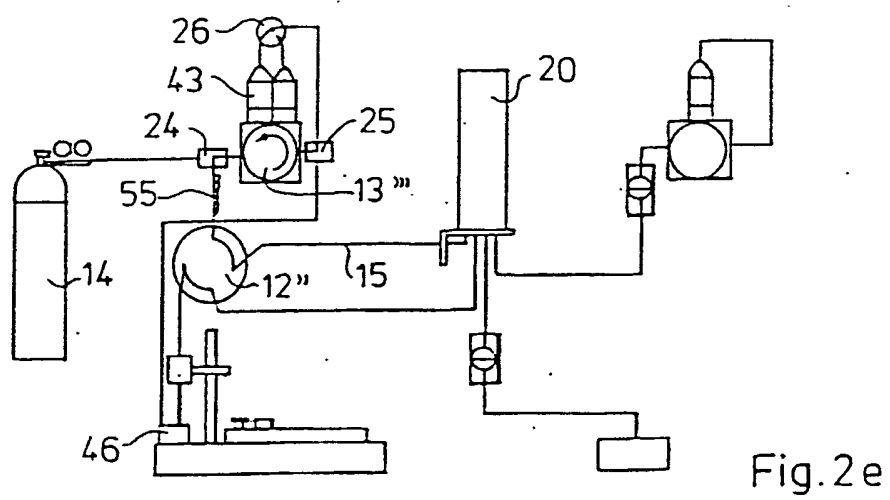
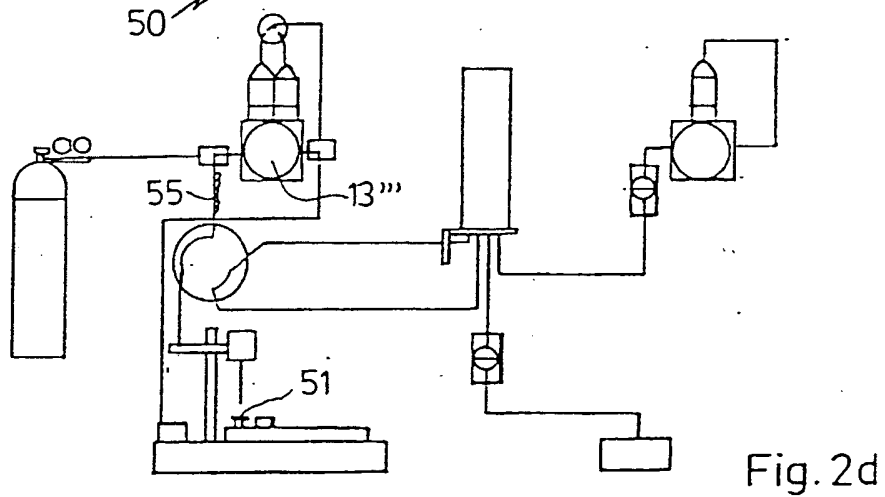
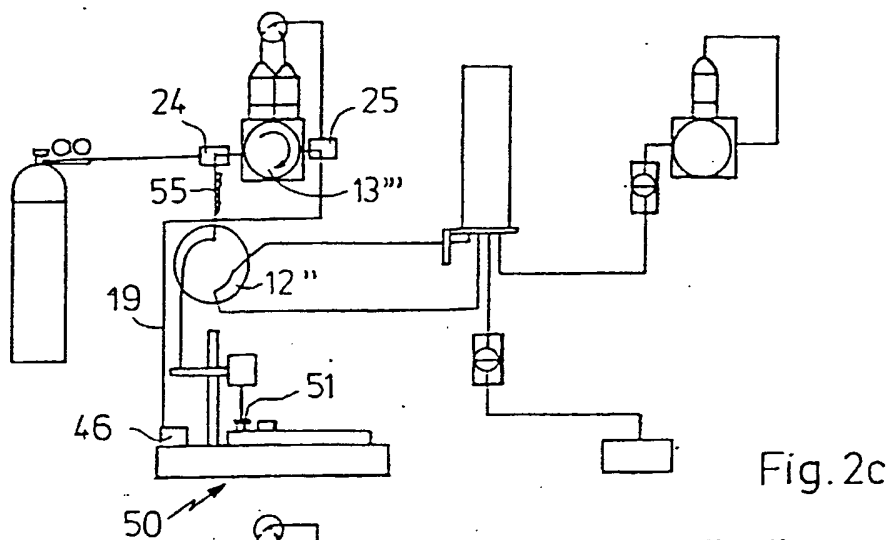


Fig. 2b



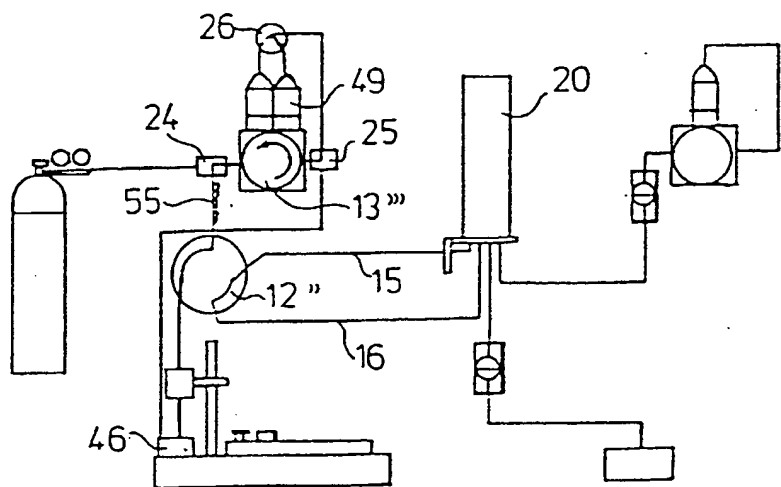


Fig. 2 f

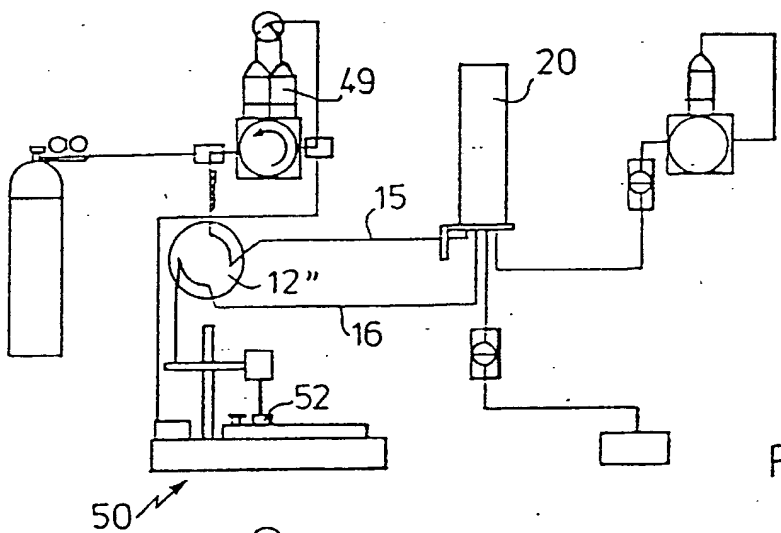


Fig. 2 g

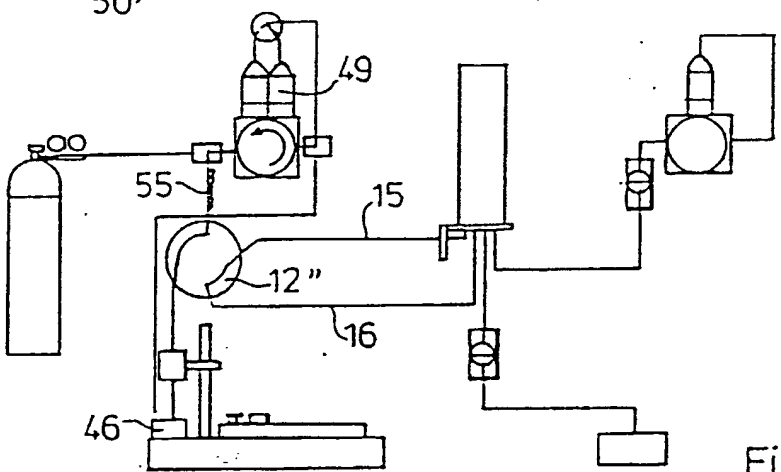


Fig. 2 h

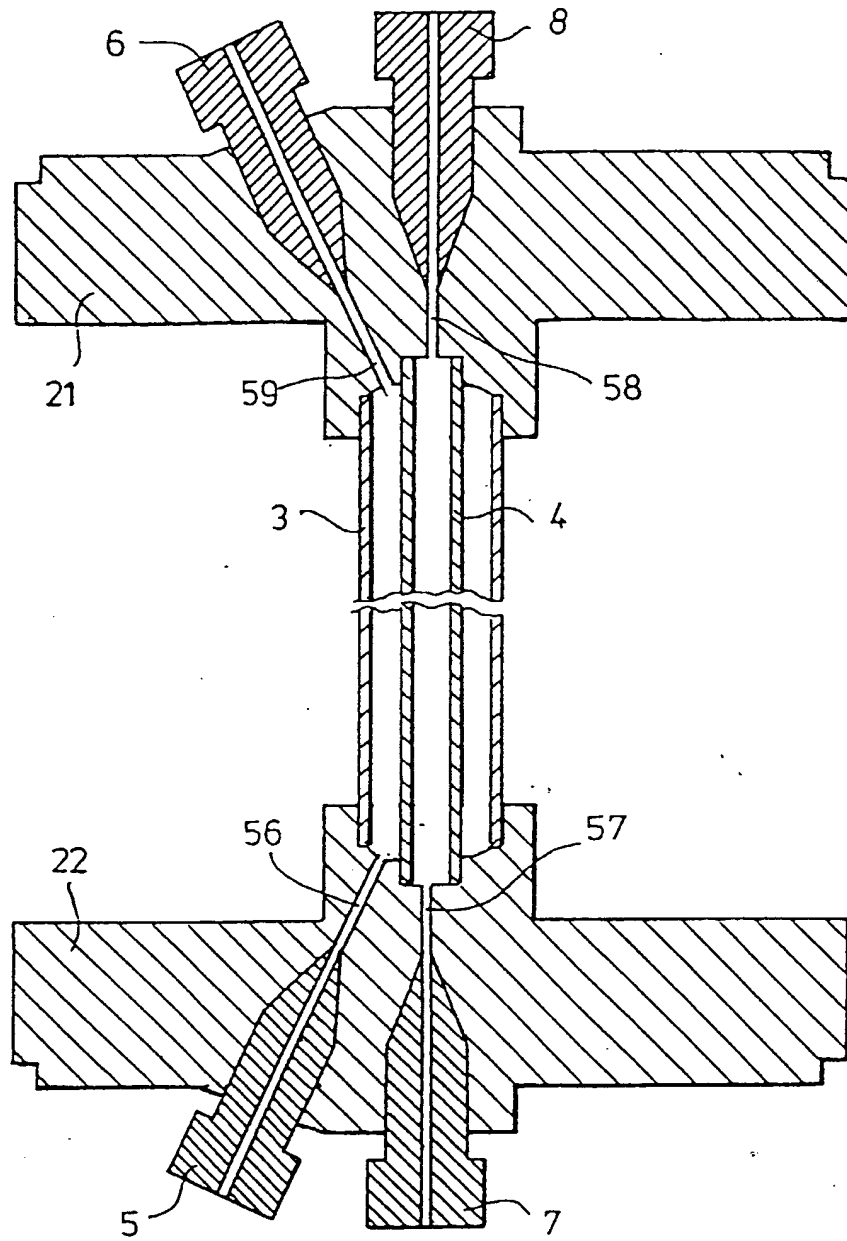


Fig. 3

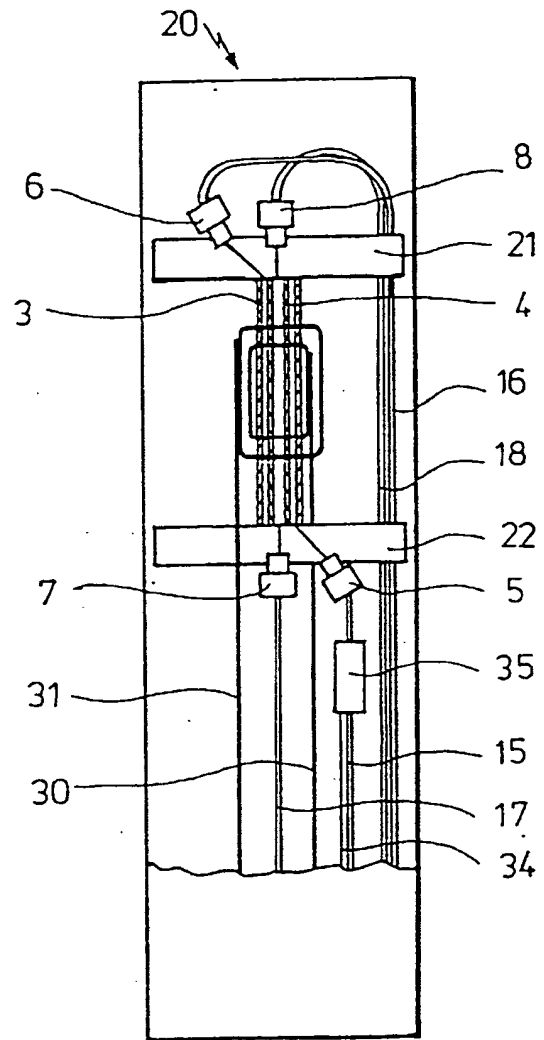


Fig. 4